

© Діброва Ю. В., 2025  
 УДК 616.921.5-036.1-06:616.24-002-005.1]-092.18-094  
 DOI 10.11603/1681-2727.2025.2.15269

Ю. В. Діброва

## МОРФОГЕНЕЗ ДИФУЗНОЇ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ГЕМОРАГІЇ ПРИ ТЯЖКІЙ ФОРМІ ГРИПУ А

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

За останні сто років на Землі сталося 12 тяжких пандемій вірусних респіраторних інфекцій. Усі вони (за винятком останньої пандемії COVID-19), були спричинені вірусом грипу А. Відомо, що тяжка форма грипу А характеризується непередбачуваним перебігом і можливими небезпечними для життя хворого ускладненнями, які в часі досить швидко розвиваються: гострий респіраторний дистрес-синдром, дифузні альвеолярні крововиливи/кровотечі, гостра дихальна недостатність, інфекційно-токсичний шок, набряк головного мозку та ін.

Прогресуючі структурно-функціональні пошкодження тканини паренхіми легень, які є основною морфологічною ознакою погіршення стану хворих, та досі обмежена ефективність загальних методів лікування цих ускладнень лишаються недостатньо зрозумілими та потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження було отримати та проаналізувати інформацію про патогенетичні/морфогенетичні особливості ураження аерогематичного бар'єра паренхіми легень, які безпосередньо або опосередковано пов'язані з геморагічною пневмонією при тяжкій формі грипу А.

Для досягнення цієї мети здійснено пошук літературних джерел у наукометричних базах даних Web of Science, Google Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed, за такими ключовими словами: «грип А», «вірусна геморагічна пневмонія», «цитокіновий шторм», «дифузні альвеолярні крововиливи», «дифузне альвеолярне пошкодження». Після опрацювання та аналізу публікацій для огляду обрані фахові джерела, що відповідали умовам запиту та меті дослідження.

Доведено, що патогенетичні особливості критичних станів у пацієнтів з тяжкою формою грипу А зумовлені двобічною дифузною геморагічною пневмонією. Незалежно від того, який патологічний процес (за літературними даними – запалення, кровотеча чи крововиливи) лежить в основі морфогенезу цього критичного стану, домінуючим і, зрештою, визна-

чальним клініко-морфологічним фактором тяжкості цієї форми грипу А є дифузна геморагічна пневмонія з наявністю в легенях масивного внутрішньоальвеолярного геморагічного ексудату. Розвиток легеневої дифузної альвеолярної геморагії при інфікуванні вірусом грипу відбувається через активацію та пошкодження ендотеліальних клітин (ЕК) кількома механізмами, включаючи пряме ураження, втрату щільних контактів і гіперпроникність капілярів внаслідок дії факторів запалення і, зрештою, у зв'язку з апоптозом ЕК.

**Ключові слова:** грип А, вірусна геморагічна пневмонія, цитокіновий шторм, дифузні альвеолярні геморагії, дифузне альвеолярне пошкодження.

За останні сто років на Землі сталося 12 тяжких пандемій вірусних респіраторних інфекцій. Усі вони (за винятком останньої пандемії COVID-19) були спричинені вірусом грипу А.

Результати здійснених в Україні клініко-морфологічних, експериментальних і літературних досліджень грипозної інфекції протягом останніх років, що включають період після пандемії грипу А (H1N1), є переконливим аргументом на користь постійної уваги науково-практичної медичної спільноти до цієї патології [1–3]. В оглядовій роботі ми спробували розглянути складні й дещо проблемні питання механізмів ураження респіраторного відділу легень у хворих на тяжку форму грипу А з дифузною альвеолярною геморагією та дифузним альвеолярним пошкодженням.

Грип А загалом характеризується непередбачуваним перебігом і можливими небезпечними для життя хворого ускладненнями, які в часі досить швидко розвиваються (гострий респіраторний дистрес-синдром, дифузний альвеолярний крововилив/кровотеча, гостра дихальна недостатність, інфекційно-токсичний шок, набряк головного мозку та ін.). Зазвичай грипозні пневмонії вирізняє тяжкий ступінь із деструкцією тканини паренхіми легень, чим зумовлений підвищений ризик летальних наслідків хвороби [4, 5].

Прогресуючі структурно-функціональні пошкодження тканини паренхіми легень, які є основною морфологічною ознакою погіршення стану хворих та досі обмежена ефективність загальних методів лікування цих ускладнень залишаються недостатньо зрозумілими та потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження було отримати та проаналізувати інформацію про патогенетичні/морфогенетичні особливості ураження аеро-гематичного бар'єра паренхіми легень, які безпосередньо або опосередковано пов'язані з вірусною геморагічною пневмонією при тяжкій формі грипу А.

Для досягнення цієї мети нами здійснено пошук літературних джерел у наукометричних базах даних Web of Science, Googl Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed за такими ключовими словами: «грип А», «вірусна геморагічна пневмонія», «цитокіновий шторм», «дифузні альвеолярні крововиливи». Після опрацювання та аналізу публікацій для огляду обрані фахові джерела, що відповідали умовам запиту та меті дослідження.

Одним із загрозливих ускладнень тяжких форм грипу А(H1N1) може бути ураження паренхіми легень з клініко-морфологічною маніфестацією синдрому дифузних альвеолярних крововиливів/кровотеч. Дифузний альвеолярний крововилив (ДАК – *diffuse alveolar haemorrhage* – ДАН) – небезпечний для життя невідкладний медичний стан із неспецифічними клінічними ознаками, симптомами порушення функції вентиляції та дифузії в респіраторному відділі легень. Прогресуюча гостра дихальна недостатність може бути безпосередньою причиною смерті цих хворих (госпітальна смертність становить від 20 до 100 %) [6, 7]. Зазвичай ДАК розглядають як окремий синдром легеневої кровотечі, що виникає у зв'язку з руйнуванням базальних мембран альвеолярних капілярів мікроциркуляторного русла паренхіми легень із залученням артерійол і венул [8].

Патогістологічною ознакою ДАК є розповсюджені ексудативно-деструктивні зміни в респіраторному відділі легень із накопиченням в альвеолярному просторі еритроцитів, фібрину та/або наповнених гемосидерином макрофагів [9]. Три основні гістологічні підтипи/патерни ДАК включають: легеневий капілярит, «м'яку» легенеvu кровотечу та дифузне альвеолярне пошкодження (ДАП – *diffuse alveolar damage* – DAD). Крім неінфекційних патогенних факторів, ДАК викликають інфекційні чинники, причому в пацієнтів з ослабленим імунітетом провідними є інфікування цитомегаловірусом, аденовірусами, мікоплазмами і легіонелами, а також аспергілами та стронгілоїдами. А в імунокомпетентних осіб ДАК може спричинити вірус грипу А (перш за все штам H1N1 та

деякі інші збудники – вірус денге, лептоспіри, малярійні плазмодії тощо) [10].

У випадках вірусної пневмонії при грипі А(H1N1) ДАК розглядають як ускладнення основного захворювання з гарячкою, на фоні якої спостерігається значне кровохаркання та двобічна альвеолярна клітинна інфільтрація паренхіми легень, яка виявляється на рентгенограмах органів грудної порожнини [11]. Дані автопсії пацієнтів із підтвердженою інфекцією грипу цього штаму показали ексудативне ДАП з інтенсивними альвеолярними крововиливами у ~25 % пацієнтів. Водночас біохімічними дослідженнями встановлено, що спричинений вірусом грипу (H1N1) «цитокіновий шторм», пов'язаний з високими рівнями циркулюючих фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферону- $\gamma$  з розвитком спотворених вроджених імунних реакцій і стійким посиленням запального процесу в паренхімі легень [12]. Інший ретроспективний аналіз автопсії летальних випадків грипу А(H1N1) також виявив ДАП та ДАК [13].

Феномен надмірної активації імунної системи на тлі вірусного інфекційного процесу з розвитком гострого ексудативного запалення з ураженням капілярів міжальвеолярних перетинок є одним з двох провідних механізмів ДАК. Автопсійними патогістологічними дослідженнями легеневої тканини померлих від грипу А з ознаками ДАК було виявлено підвищену експресію TLR-3 в клітинних структурах аеро-гематичного бар'єра. TLR-3, серед іншого, є рекрутером Т-клітин CD8, що призводить до опосередкованого гранзимом B<sup>1</sup> і перфорином<sup>2</sup> апоптозу ендотеліоцитів та альвеолоцитів міжальвеолярних перетинок легень [14].

Відповідно до спостережень Е. D. Kennedy і співавторів (2013), поява клінічних ознак крововиливу у нижні дихальні шляхи (КНДШ – *lower respiratory tract hemorrhage* – LRTH) відбувалася в середньому через одну добу від початку проявів грипу А(H1N1) тяжкої форми. При кровохарканні або кровотечі з дихальних шляхів у ~40 % випадків КНДШ спостерігалися на ранніх стадіях хвороби.

За своїми біологічними властивостями вірус грипу А є відносно великим за розмірами оболонковим вірусом, який містить РНК у фрагментованому стані. В організмі людини вірус тропний до епітеліальних клітин дихальних шляхів та альвеолоцитів I-го типу. Після проникнення вірусу в клітину під дією вірусної РНК у цитоплазмі відбувається активація рецепторів розпізна-

<sup>1</sup> Каспазоподібна серин-протеаза, що продукується цитотоксичними лімфоцитами для знищення інфікованих вірусом клітин.

<sup>2</sup> Каналутворювальний (пороформувальний) білок, задіяний у процесах лізису інфікованих вірусом клітин.

вання антигену, включаючи Toll-подібні рецептори (*Toll-like receptors* – TLR)<sup>3</sup> (переважно TLR3 і TLR7) та індукований ретиноєвою кислотою ген-1 (*retinoic acid inducible gene-1* – RIG-I)<sup>4</sup> для ініціації вроджених імунних відповідей. Розпізнавання вірусної РНК за допомогою RIG-I та TLR активує IRF3/7<sup>5</sup> для індукції потужних відповідей інтерферонів I та III типу (IFN- $\alpha/\beta$  та - $\lambda$ ), які ініціюють транскрипцію групи інтерферон-стимульованих генів (*interferon-stimulated genes* – ISG) і запускають активацію ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B), в результаті чого відбувається продукція прозапальних цитокінів і хемокинів – серед іншого інтерлейкіну-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ , моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1), запальних білків макрофагів (MIP-1 $\alpha/\beta$ ) та RANTES<sup>6</sup> [15, 16]. Крім того, РНК та білки вірусу безпосередньо активують інфламмасоми<sup>7</sup> із вивільненням IL-1 $\beta$  та IL-18 [17–19]. Інтерферони, прозапальні цитокіни і хемокини причетні до процесів кліренсу вірусу, а також індуюють залучення й активацію циркулюючих нейтрофілних гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів у вогнищах інфекції [20]. На додаток до подальшої активації вродженої імунної відповіді і підготовки адаптивної імунної відповіді для ерадикації вірусу клітини вродженого імунітету часом зазнають надмірної активації при інфекції вірусом грипу, наслідком чого стає ризик ускладнень і летальних наслідків захворювання [21]. Цей феномен надмірної продукції прозапальних цитокінів і гіперактивації імунних клітин, відомий як «цитокіновий шторм», який за своєю

концепцією досліджений, але його морфогенетичні особливості та молекулярні механізми саме при вірусній геморагічній пневмонії тяжкої форми грипу А(Н1N1) здебільшого залишаються недостатньо вивченими.

Агресивна імунна відповідь при тяжкому перебігу грипу підсилюється дисфункціональною коагуляцією, яка проявляється активацією ендотелію капілярів легень, підвищеною проникністю їх судинної стінки, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням (ДВЗ) та легеневою мікроемболією [22–24].

Типові патологічні процеси при пневмонії, зумовленій вірусом грипу А, включають тромбоз капілярів, вогнищевий некроз ЕК, гіперемію та стази в капілярах міжальвеолярних перетинок, запальну інфільтрацію, формування в альвеолах гіалінових мембран і набряк легень [25]. Тромбоз дрібних судин, крововиливи і дифузне альвеолярне пошкодження при тяжких формах грипозної пневмонії є ознаками порушення коагуляції [25, 26]. У пацієнтів з тяжкими формами хвороби, як це буває при грипі А, спричиненому штамом H7N9 [25, 27], часто виникає тромбоз легневих капілярів і дрібних судин, відкладення фібрину, ДВЗ-синдром та власне крововиливи. У свою чергу подовжені активовані частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час і тромбіновий час, а також тромбоцитопенія характерні для тяжких випадків інфекції тим самим штамом H7N9 або високопатогенним штамом H5N1 [28–32]. Досить поширеними ускладненнями грипу А(Н1N1) (пандемія «свинячого грипу» 2009 р.) були як тромботичні, так і геморагічні явища – мікро-тромби, тромбоемболії, тромбози гілок легеневої артерії та легеневі кровотечі з кровохарканням, блювотою та петехіальними висипами [11, 12, 33, 34].

Особливо варто уваги те, що спричинений вірусом грипу протромботичний стан неминуче призводить до зниження рівнів антикоагулянтних факторів і пригнічення фібринолізу [35–38], а спотворена коагуляція, своєю чергою, сприяє кровотечам і тромбозам при тяжких формах грипу А [24, 35, 39]. Іншими (а часом подальшими) ускладненнями грипу бувають синдром поліорганної дисфункції та ДВЗ-синдром [40–42].

Як відомо, в організмі здорової людини ЕК виконують антитромбогенну функцію, що запобігає активації згортання крові шляхом продукції численних антикоагулянтних факторів і пригнічення активації тромбоцитів [43]. За нормальних умов поверхні ЕК судин притаманні антитромботичні властивості завдяки експресії молекул, які перешкоджають як активації тромбоцитів (серед інших – оксид азоту, простациклін і ектонуклеотидази), так і коагуляції (інгібітор шляху тканинного фактора, тромбомодулін і ендотеліальний рецептор протеїну С – *endothelial protein C receptor* – EPCR). Судинний ендотелій також вкритий збагаченим на вуглеводи гліко-

<sup>3</sup> Родина трансмембранних рецепторів, які збереглися протягом еволюції й вибірково розпізнають широкий спектр мікробних компонентів та ендогенних молекул, що вивільняються пошкодженою тканиною, та є важливими медіаторами шляхів запалення, які відіграють важливу роль в опосередкуванні імунних відповідей на широкий спектр лігандів, отриманих від патогенів, і зв'язують адаптивний імунітет із вродженим імунітетом.

<sup>4</sup> Внутрішньоклітинна молекула, яка реагує на вірусні нуклеїнові кислоти та активує низхідну передачу сигналів; є цитозольним рецептором розпізнавання (*pattern recognition receptor* – PRR), який, зокрема, опосередковує індукцію відповіді інтерферону I типу (IFN-1).

<sup>5</sup> Регуляторні фактори інтерферонів (*IFN regulatory factors*) 3 та 7.

<sup>6</sup> Хемокін з родини CC (протеїн CCL5), задіяний у хемотаксисі моноцитів, Т-клітин пам'яті та еозинофілних гранулоцитів.

<sup>7</sup> Високомолекулярні комплекси – ланка вродженої імунної системи, що опосередковує активацію запальних каспаз, є великими цитозольними мультибілковими комплексами, які збираються у відповідь на виявлення стимулів, пов'язаних з інфекцією чи стресом.

каліксом (у складі протеогліканів, глікопротеїнів та глікозаміногліканів), який містить антикоагулянтні молекули, серед яких ~80 % складають гепарансульфати.<sup>8</sup> Глікокалікс також має властивості захисту ЕК від інвазії патогенних факторів [44]. Збалансований стан цих анти-тромботичних систем може бути порушений в умовах вірусних інфекцій з функціональною втратою антикоагулянтних молекул (TFPI, тромбомодулін, EPCR) з поверхні ендотелію, підвищеною експресією прокоагулянтів (особливо тканинного фактора) і пошкодженням глікокаліксу. Після пошкодження або стимуляції іншими чинниками ЕК ініціюють коагуляцію шляхом активації тромбоцитів і експресії компонентів згортання, а також шляхом порушення регуляції фізіологічних антикоагулянтних факторів і пригнічення фібринолітичної активності [45]. У той же час активація ЕК може призвести до порушення кровообігу в системі мікроциркуляторного русла легень, локалізованої плазморагії та рекрутування й активації лейкоцитів. Ці складові реакції судин мікроциркуляторного русла є ознаками гострого ексудативного запалення паренхіми легень [46, 47]. Вірус грипу А здатний безпосередньо та/або опосередковано індукувати активацію ЕК та підвищувати проникність судинної стінки [48], а певні його підтипи (штами H3N2 і H5N1) можуть інфікувати ЕК легень, які також експресують  $\alpha$ 2,6-зв'язану сіалову кислоту<sup>9</sup>. Розпізнавання, пов'язаних з ураженням молекулярних патернів, таких як HMB1<sup>10</sup> або окислені фосфоліпіди через TLR4, також

<sup>8</sup> Компоненти плазматичних мембран клітин, лінійні полісахариди; задіяні у функціонуванні усіх фізіологічних систем організму ссавців; містять остов з повторюваних дисахаридних одиниць, що піддаються широкому спектрові хімічних модифікацій; функції обумовлені здатністю зв'язуватися з білками і регулювати їхню дію.

<sup>9</sup> Рецептор вірусу грипу. Вірусні гемаглютиніни грипу птахів і грипу людини переважно тропні до  $\alpha$ 2,3- та  $\alpha$ 2,6-зв'язаних сіалових кислот (кон'югати з олігосахаридом галактози) відповідно [49].

<sup>10</sup> *High mobility group box 1* – блок 1 групи високої мобільності – негістоновий ядерний білок, що виконує численні функції відповідно до свого субклітинного розташування; може вивільнятися будь-якою пошкодженою клітиною або активованими макрофагами та клітинами деяких інших типів; позаклітинно опосередковує запалення шляхом індукції вироблення цитокінів і металопротеїназ, а також залучення й активації дендритних клітин, необхідних для праймування наївних Т-хелперних лімфоцитів типу 1; може зв'язувати ендogenous молекули, такі як IL-1 $\beta$ , нуклеосоми та екogenous агенти – ендотоксини і мікробну ДНК (ці комплекси синергічно підвищують здатність до активації адаптивного та вродженого імунітету) [50].

активують ЕК, що призводить до пошкодження паренхіми легень [39, 51, 52]. Пряма стимуляція TLR3 вірусною РНК призводить до активації тканинного фактора (фактор згортання III) і пригнічення тромбомодуліну в ЕК [53]. Нарешті, віруси грипу людини безпосередньо індукують деградацію білка щільних з'єднань – клаудину-5, ендотеліоцитів капілярів міжальвеолярних перетинок, що сприяє значному підвищенню проникності судинної стінки [22].

Запальні цитокіни, що продукуються лейкоцитами, епітелієм і ендотелієм капілярів легень, значною мірою зумовлюють дисфункцію останнього. За підвищених рівнів TNF- $\alpha$  відбувається індукція апоптозу ЕК. Той самий TNF- $\alpha$  разом із IL-1 $\beta$  та IL-6 може активувати трипсин ЕК, що призводить до деградації білка щільних з'єднань (замикальних контактів) ZO-1 (*zonula occludens-1*) та гіперпроникності судин через активований протеазами рецептор-2 (*protease-activated receptor-2* – PAR-2) [54]. Гіпоксична та циркуляторна гіпоксія паренхіми легень при тяжкій формі грипу, зі свого боку, також сприяє дисфункції/активації ЕК із вивільненням прозапальних IL-1, IL-6, а також активації фактора тромбоцитів (*platelet-activating factor* – PAF), молекул міжклітинної адгезії 1 (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), P-селектину<sup>11</sup> і фактора фон Віллебранда<sup>12</sup> (*von Willebrand factor* – vWF) [55].

Водночас пошкодження ЕК призводить до активації прокоагулянтного каскаду. Експресія тканинного фактора і vWF активованими ЕК, контакт колагену з кров'ю в результаті руйнування ендотеліального бар'єра й адгезія тромбоцитів з ЕК та базальною мембраною індукують активацію та агрегацію тромбоцитів, що зрештою запускає зовнішній каскад коагуляції [56]. Активація ЕК знижує експресію або секрецію антикоагулянтних факторів і фібриноліз, а також сприяє мікротромбозу в судинах мікроциркуляторного русла легень [22]. Порушення коагуляції здатне призвести до ДВЗ-синдрому з декомпенсованою тромбоцитопенією внаслідок гіперактивації та надмірної агрегації тромбоцитів. У свою чергу, легеневий тромбоз (мікротромбоз) призводить до пасивного застою крові в системі мікроциркуляції, обмежуючи реакції компенсаторної вентиляції, і далі посилює проникність судинної стінки й альвеолярний набряк, сприяючи поширеній кровотечі [57–59].

<sup>11</sup> Білок, що продукується активованими тромбоцитами та ендотеліальними клітинами; функціонує як молекула клітинної адгезії.

<sup>12</sup> Мультимерний глікопротеїн; відіграє провідну роль у системі згортання крові – основний медіатор взаємодії тромбоцитів зі стінкою судини та адгезії тромбоцитів, а також носій фактора згортання VIII.



## Висновки

Доведено, що патогенетичні особливості критичних станів у хворих з тяжкою формою грипу А(H1N1) зумовлені двобічною дифузною геморагічною пневмонією. Незалежно від того, який патологічний процес (запалення, гемодинамічні розлади, ушкодження) є морфогенетичним компонентом цього критичного стану, домінуючим і, зрештою, визначальним клініко-морфологічним фактором тяжкості цієї форми грипу А є дифузна геморагічна пневмонія з наявністю в паренхімі легень масивного внутрішньоальвеолярного геморагічного ексудату. В подальшому продукти розпаду геморагічного ексудату безпосередньо або опосередковано викликають повторні пошкодження аерогематичного бар'єра паренхіми легень і сприяють прогресуючим розладам регіо-

нарної та системної гемодинаміки. Отже, легенева кровотеча/крововиливи (дифузна альвеолярна геморагія) при грипі відбувається через активацію та пошкодження ЕК кількома механізмами, включаючи пряме ураження, втрату щільних контактів і гіперпроникність внаслідок дії факторів запалення і, зрештою, у зв'язку з апоптозом ЕК.

Критичні стани у хворих з тяжкими формами грипу А зумовлені розвитком тромботичних і геморагічних патологічних процесів у системі аерогематичного бар'єра паренхіми легень. Поєднаність та взаємодія цих порушень є невід'ємним морфогенетичним компонентом тяжкості вірусної двобічної дифузної геморагічної пневмонії, безпосередньою клінічною ознакою якої може бути прогресуюча гостра дихальна недостатність.

## Література

1. Андрейчин, М. А., & Копча, В. С. (2009). Проблема грипу А/Н1N1 Каліфорнія: минуле і сучасність. *Інфекційні хвороби*, (4), 5-19. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2009.4.826>
2. Андрейчин, М. А., Ничик, Н. А., Завіднюк, Н. Г., & Йосик, Я. І. (2019). Проблема пандемічного грипу А/Н1N1. *Інфекційні хвороби*, (2), 45-57. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.2.10326>
3. Діброва, Ю. В. (2015). Ретроспективна оцінка епідемії грипу А (H1N1) В Україні з позиції патолога. *Лікарська справа*, (1-2), 55-58.
4. Rothberg, M. B., Haessler, S. D., & Brown, R. B. (2008). Complications of viral influenza. *The American journal of medicine*, 121(4), 258-264.
5. Cao, B. (2009). National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N. Engl. J. Med.*, 361, 2507-2517. doi: 10.1056/NEJMoa0906612.
6. De Prost, N., Parrot, A., Picard, C., Ancel, P. Y., Mayaud, C., Fartoukh, M., & Cadranet, J. (2010). Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *European Respiratory Journal*, 35(6), 1303-1311.
7. Toolsie, O., Tehreem, A., & Diaz-Fuentes, G. (2019). Influenza A pneumonia associated with diffuse alveolar hemorrhage. A case report and literature review. *The American Journal of Case Reports*, 20, 592.
8. Park, M. S. (2013). Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 74(4), 151.
9. Collard, H. R., & Schwarz, M. I. (2004). Diffuse alveolar hemorrhage. *Clinics in chest medicine*, 25(3), 583-592.
10. von Ranke, F. M., Zanetti, G., Hochegger, B., & Marchiori, E. (2013). Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung*, 191, 9-18.
11. Gilbert, C. R., Vipul, K., & Baram, M. (2010). Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respiratory care*, 55(5), 623-625.
12. Mauad, T., Hajjar, L. A., Callegari, G. D., da Silva, L. F., Schout, D., Galas, F. R., ... & Saldiva, P. H. (2010). Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(1), 72-79.
13. Prasad, H. B., Puranik, S. C., Kadam, D. B., Sangle, S. A., Borse, R. T., Basavraj, A., ... & Mishra, A. C. (2011). Retrospective analysis of necropsy findings in patients of H1N1 and their correlation to clinical features. *Journal of the Association of Physicians of India*, 59, 498-500.
14. Magh, A., Tsang, J., Hines, A., & Castaneda, C. (2018). Influenza B-induced inflammatory process leading to diffuse alveolar hemorrhage: a case report. *Chest*, 154(4), 424A-425A.
15. Gao, R., Bhatnagar, J., Blau, D. M., Greer, P., Rollin, D. C., Denison, A. M., ... & Zaki, S. R. (2013). Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis. *The American journal of pathology*, 183(4), 1258-1268.
16. Pang, I. K., Pillai, P. S., & Iwasaki, A. (2013). Efficient influenza A virus replication in the respiratory tract requires signals from TLR7 and RIG-I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(34), 13910-13915.
17. Ichinohe, T., Pang, I. K., & Iwasaki, A. (2010). Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nature immunology*, 11(5), 404-410.
18. Lupfer, C., Thomas, P. G., Anand, P. K., Vogel, P., Milasta, S., Martinez, J., ... & Kanneganti, T. D. (2013). Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection. *Nature immunology*, 14(5), 480-488.
19. McAuley, J. L., Tate, M. D., MacKenzie-Kludas, C. J., Pinar, A., Zeng, W., Stutz, A., ... & Mansell, A. (2013). Activation of the NLRP3 inflammasome by IAV virulence protein PB1-F2 contributes to severe pathophysiology and disease. *PLoS pathogens*, 9(5), e1003392.
20. Iwasaki, A., & Pillai, P. S. (2014). Innate immunity to influenza virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 315-328.
21. Brandes, M., Klauschen, F., Kuchen, S., & Germain, R. N. (2013). A systems analysis identifies a feedforward inflammatory circuit leading to lethal influenza infection. *Cell*, 154(1), 197-212.
22. Armstrong, S. M., Darwish, I., & Lee, W. L. (2013). Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*, 4(6), 537-542.

23. Antoniak, S., & Mackman, N. (2014). Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 123(17), 2605-2613.
24. Lê, V. B., Schneider, J. G., Boergeling, Y., Berri, F., Ducatez, M., Guerin, J. L., ... & Riteau, B. (2015). Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(7), 804-819.
25. Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2008). The pathology of influenza virus infections. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 3(1), 499-522.
26. Rosen, D. G., Lopez, A. E., Anzalone, M. L., Wolf, D. A., Derrick, S. M., Florez, L. F., ... & Sanchez, L. A. (2010). Postmortem findings in eight cases of influenza A/H1N1. *Modern Pathology*, 23(11), 1449-1457.
27. To, K. K. W., Song, W., Lau, S. Y., Que, T. L., Lung, D. C., Hung, I. F. N., ... & Yuen, K. Y. (2014). Unique reassortant of influenza A (H7N9) virus associated with severe disease emerging in Hong Kong. *Journal of Infection*, 69(1), 60-68.
28. Claas, E. C., Osterhaus, A. D., Van Beek, R., De Jong, J. C., Rimmelzwaan, G. F., Senne, D. A., ... & Webster, R. G. (1998). Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*, 351(9101), 472-477.
29. Wiwanitkit, V. (2008). Hemostatic disorders in bird flu infection. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 19(1), 5-6.
30. Chen, E., Wang, F., Lv, H., Zhang, Y., Ding, H., Liu, S., ... & Xia, S. (2013). The first avian influenza A (H7N9) viral infection in humans in Zhejiang Province, China: a death report. *Frontiers of medicine*, 7, 333-344.
31. Chen, Y., Liang, W., Yang, S., Wu, N., Gao, H., Sheng, J., ... & Yuen, K. Y. (2013). Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *The Lancet*, 381(9881), 1916-1925.
32. Lu, S., Li, T., Xi, X., Chen, Q., Liu, X., Zhang, B., ... & Song, Y. (2014). Prognosis of 18 H7N9 avian influenza patients in Shanghai. *PloS one*, 9(4), e88728.
33. Soto-Abraham, M. V., Soriano-Rosas, J., Díaz-Quinónez, A., Silva-Pereyra, J., Vazquez-Hernandez, P., Torres-López, O., ... & Navarro-Reynoso, F. (2009). Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *New England Journal of Medicine*, 361(20), 2001-2003.
34. Harms, P. W., Schmidt, L. A., Smith, L. B., Newton, D. W., Pletneva, M. A., Walters, L. L., ... & Jentzen, J. M. (2010). Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. *American Journal of Clinical Pathology*, 134(1), 27-35.
35. Marsden, P. A. (2006). Inflammation and coagulation in the cardiovascular system: the contribution of influenza. *Circulation research*, 99(11), 1152-1153.
36. Akiyama, R., Komori, I., Hiramoto, R., Isonishi, A., Matsumoto, M., & Fujimura, Y. (2011). H1N1 influenza (swine flu)-associated thrombotic microangiopathy with a markedly high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. *Internal Medicine*, 50(6), 643-647.
37. Boilard, E., Paré, G., Rousseau, M., Cloutier, N., Dubuc, I., Lévesque, T., ... & Flamand, L. (2014). Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(18), 2854-2863.
38. Herold, S., Becker, C., Ridge, K. M., & Budinger, G. S. (2015). Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1463-1478.
39. Teijaro, J. R., Walsh, K. B., Cahalan, S., Fremgen, D. M., Roberts, E., Scott, F., ... & Rosen, H. (2011). Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*, 146(6), 980-991.
40. Davison, A. M., Thomson, D., & Robson, J. S. (1973). Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection. *British Medical Journal*, 1(5854), 654.
41. Watanabe, T. (2013). Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *European journal of pediatrics*, 172, 15-22.
42. Short, K. R., Kroeze, E. J. V., Fouchier, R. A., & Kuiken, T. (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet infectious diseases*, 14(1), 57-69.
43. van Hinsbergh, V. W. (2012, January). Endothelium – role in regulation of coagulation and inflammation. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 34, pp. 93-106). Springer-Verlag.
44. Purcell, S. C., & Godula, K. (2019). Synthetic glycoscapes: addressing the structural and functional complexity of the glycocalyx. *Journal of the Royal Society Interface Focus*, 9(2), 20180080.
45. Vallet, B., Wiel, E. (2001). Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med*, 29(7 Suppl), S36-S41.
46. Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 803-815.
47. Pate, M., Damarla, V., Chi, D. S., Negi, S., & Krishnaswamy, G. (2010). Endothelial cell biology: role in the inflammatory response. *Advances in clinical chemistry*, 52, 109-130.
48. Yang, Y., & Tang, H. (2016). Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cellular & molecular immunology*, 13(4), 432-442.
49. Leung, H. S., Li, O. T., Chan, R. W., Chan, M. C., Nicholls, J. M., & Poon, L. L. (2012). Entry of influenza A virus with a α2,6-linked sialic acid binding preference requires host fibronectin. *J Virol*, 86(19), 10704-10713.
50. Andersson, U., & Harris, H. E. (2010). The role of HMGB1 in the pathogenesis of rheumatic disease. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Gene Regulatory Mechanisms*, 1799(1–2), 141-148.
51. Imai, Y., Kuba, K., Neely, G. G., Yaghubian-Malhami, R., Perkmann, T., van Loo, G., ... & Penninger, J. M. (2008). Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*, 133(2), 235-249.
52. Tsai, S. Y., Segovia, J. A., Chang, T. H., Morris, I. R., Berton, M. T., Tessier, P. A., ... & Bose, S. (2014). DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway. *PLoS pathogens*, 10(1), e1003848.
53. Shibamiya, A., Hersemeyer, K., Schmidt Wöll, T., Sedding, D., Daniel, J. M., Bauer, S., ... & Kanse, S. M. (2009). A key role for Toll-like receptor-3 in disrupting the hemostasis balance on endothelial cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(3), 714-722.
54. Wang, S., Le, T. Q., Kurihara, N., Chida, J., Cisse, Y., Yano, M., & Kido, H. (2010). Influenza Virus—cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *The Journal of infectious diseases*, 202(7), 991-1001.
55. Pinsky, D. J., Naka, Y., Liao, H., Oz, M. C., Wagner, D. D., Mayadas, T. N., ... & Stern, D. M. (1996). Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *The Journal of clinical investigation*, 97(2), 493-500.
56. Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 515-523.

57. Visseren, F. L. J., Bouwman, J. J. M., Bouter, K. P., Diepersloot, R. J. A., de Groot, P. G., & Erkelens, D. W. (2000). Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thrombosis and haemostasis*, 84(08), 319-324.

58. Goeijenbier, M. V. W. M., Van Wissen, M., Van De Weg, C., Jong, E., Gerdes, V. E. A., Meijers, J. C. M., ... & Van Gorp, E. C. M. (2012). Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of medical virology*, 84(10), 1680-1696.

59. Walters, K. A., D'Agnillo, F., Sheng, Z. M., Kindrachuk, J., Schwartzman, L. M., Kuestner, R. E., ... & Kash, J. C. (2016). 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *The Journal of pathology*, 238(1), 85-97.

## MORPHOGENESIS OF DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE IN SEVERE INFLUENZA A VIRUS PNEUMONIA

Y. V. Dibrova

Bogomolets National Medical University

**SUMMARY.** Over the past hundred years, 12 severe pandemics of viral respiratory infections have occurred on planet Earth. All of them (with the exception of the latest COVID-19 pandemic) were caused by the influenza A virus. It is known that severe influenza A is characterized by an unpredictable course and possible life-threatening complications that develop quite rapidly in time: (acute respiratory distress syndrome, diffuse alveolar hemorrhage/bleeding, acute respiratory failure, infectious toxic shock, cerebral edema, etc.).

Progressive structural and functional damage to the lung parenchyma tissue, which is the main morphological sign of deterioration in patients, and the still limited effectiveness of general methods of treating these complications remain poorly understood and require further study.

The aim of our study was to obtain and analyze information on the pathogenetic/morphogenetic features of lung parenchyma aerosol barrier lesions directly or indirectly associated with severe influenza A viral hemorrhagic pneumonia.

To achieve this goal, we searched the literature in the scientometric databases Web of Science, Google Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed, using the following keywords: "influenza A", "viral hemorrhagic pneumonia", "cytokine storm", "diffuse alveolar hemorrhage", "diffuse alveolar injury". After processing and analyzing the publications, only professional sources that met the conditions of the request and the purpose of the study were selected for review.

*The results of the study have shown that the pathogenetic features of the development of critical conditions in patients with severe influenza A are due to bilateral diffuse hemorrhagic pneumonia. Regardless of which general pathological process (according to the literature – inflammation, bleeding or hemorrhage) underlies the morphogenesis of this critical condition, the dominant and ultimately determining clinical and morphological factor in the severity of this form of influenza A is diffuse hemorrhagic pneumonia with the presence of a massive intra-alveolar hemorrhagic exudate in the lungs. The development of pulmonary diffuse alveolar hemorrhage in influenza virus infection occurs through activation and damage to endothelial cells (ECs) by several mechanisms, including direct injury, loss of tight junctions and capillary hyperpermeability due to inflammatory factors and, ultimately, due to EC apoptosis.*

**Key words:** influenza A; viral hemorrhagic pneumonia; cytokine storm; diffuse alveolar hemorrhage; diffuse alveolar injury.

### Відомості про автора:

Діброва Юлія В'ячеславівна – асистентка кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; e-mail: dibrovka03@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7268-8073>

### Information about the author:

Dibrova Yulia – Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy Bogomolets National Medical University; e-mail: dibrovka03@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7268-8073>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 15.04.2025 р.