

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

Гиниатуллин Равиль Усманович

УДК 616.24-002-053.3-091

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.00.09 - Педиатрия

14.00.15 - Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии
Челябинского государственного медицинского института.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор В. Л. Коваленко,
кандидат медицинских наук, доцент А. Н. Узунова.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор И. И. Балашова,
доктор медицинских наук, профессор Л. А. Барков.

Ведущая организация - 2-я Московский ордена Ленина госу-
дарственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова.

Защита состоится " _____ " _____ 1987 г. на засе-
дании специализированного совета К. 084. 10. 02 при Свердловском
государственном ордена Трудового Красного Знамени медицинском
институте.

Адрес института: 620219, г. Свердловск, ул. Репина, 3. С
диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского го-
сударственного медицинского института.

Автореферат разослан " _____ " _____ 1987 г.

Уче

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. Изучение клиники и патологической анатомии острой пневмонии (ОП), в том числе структурно-функциональных изменений в органах иммунной системы, представляет не только теоретический интерес, но и имеет большую практическую значимость для разработки рациональной профилактики, своевременной диагностики и выбора эффективных методов лечения. Тем более, что именно ОП занимает существенное место в структуре заболеваемости и смертности детей раннего возраста, а состоянию иммунологической реактивности организма — придается важная роль в ее возникновении и развитии (Грачева А.Г., Тюрин Н.С., 1979; Алексеенкова Л.И., Семенов Т.А., 1982; Сильвестров В.П., Караулов А.В., 1982, 1985; Крофтон Дж., Дуглас А., 1974). В современной литературе в многочисленных клинических работах, в меньшей степени — в исследованиях морфологов (Гусман Б.С., 1975; Цинзерлинг А.В., 1977; Катасонова Л.П., 1983) чаще с феноменологических позиций представлены различной направленности изменения, возникающие при ОП как в отдельных звеньях неспецифической противомикробной защиты, так и иммунной системы детей различных возрастных групп. Однако, в связи с отсутствием в большинстве этих работ комплексного клинко-анатомического подхода с применением современных методов морфологического анализа, до настоящего времени с достаточной полнотой не раскрыты характер изменений в органах иммуногенеза, а также в системе местного иммунитета органов дыхания и роль их в развитии воспалительного процесса в легких. До сих пор остаются неразработанными окончательно вопросы классификации ОП, позволяющие определять особенности лечебной тактики и способствующие однотипной формулировке диагноза при этом заболевании. Отсутствует также достаточная унификация не только при оформлении клин-

ческого диагноза, но и при формулировании патологоанатомического заключения, оценке нозологической принадлежности ОП при выдаче врачебного свидетельства о смерти.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – установить формы иммунологической недостаточности при пневмонии, выявить особенности патоморфологии воспалительного процесса в легких и нозологическую принадлежность его при различных вариантах дефекта иммунной системы на основании клинико-анатомических сопоставлений и углубленного морфологического изучения лимфоидных органов у детей раннего возраста, погибших от острой пневмонии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ: 1. Провести комплексное морфологическое изучение тимуса, лимфатических узлов и селезенки, а также бронхоассоциированной лимфоидной ткани у детей раннего возраста, умерших от ОП. 2. На основании клинико-иммунологических и морфологических сопоставлений установить характер иммунного дефицита при ОП, зависимость течения и патологической анатомии воспалительного процесса в легких от формы иммунологической недостаточности. 3. Выявить факторы, влиявшие на характер иммунного дефицита у детей раннего возраста, умерших от ОП. 4. Выяснить прогностическое значение клинико-морфологических показателей первичного и вторичного иммунного дефицита для развития ОП у детей раннего возраста. 5. На основании клинико-морфологических сопоставлений разработать основные положения по унификации оформления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов при острой пневмонии у детей раннего возраста.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые проведено комплексное морфологическое исследование тимуса, лимфатических узлов и селезенки, бронхоассоциированной лимфоидной ткани и органов дыхания с клинико-анатомическими сопоставлениями у детей раннего воз-

раста, погибших от ОП. Результаты исследования показали, что клинико-морфологическая характеристика ОП определяется совокупностью факторов, среди которых состояние тимуса играет ведущую роль. При вторичном иммунном дефиците, выявленном в 94,3% наших наблюдений, клеточные реакции в органах-исполнителях иммунной системы, бронхоассоциированной лимфоидной ткани, содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, а также глубина, характер воспалительной реакции в бронхах и респираторной ткани коррелировали с фазой акцидентальной трансформации тимуса и возрастной группой умерших детей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Результаты проведенного исследования, раскрывающие патогенетические аспекты ОП у детей раннего возраста, могут быть использованы при создании рациональной схемы терапии этого заболевания. Полученные данные послужили основой для разработки унифицированного подхода к оценке нозологической принадлежности ОП, сыгравшей существенную роль в танатогенезе, что имеет большое значение при изучении структуры заболеваемости и смертности детей раннего возраста врачами различных специальностей.

ВНЕДРЕНИЕ. Результаты диссертационной работы обобщены в учебно-методическом пособии "Острая пневмония у детей раннего возраста" (Челябинск, 1986) и используются в учебном процессе при изучении детских болезней и основ секционного курса студентами педиатрического факультета Челябинского медицинского института, а также в практической работе врачей-интернов г. Челябинска и области. На кафедре патологической анатомии и в цитоморфологической лаборатории ЦНИЛ Челябинского медицинского института применяется "Модификация метода выявления иммуноглобулинпродуцирующих клеток моноспецифическими сыворотками против иммуноглобулинов А, G, М человека, меченных изотопом

ционатом флюоресцеина в тканевых срезах материала, фиксированного в растворе формалина и залитого в парафин" (рац.предлож. № 26 от 18.04.83 г.). Результаты полученные при сопоставлении клинко-иммунологических показателей с данными морфологического исследования местного иммунитета легких и органов иммунной системы, послужили основанием для разработок комплексной, в том числе иммунокорректирующей, терапии ОП у детей раннего возраста, проводимой в Челябинской областной детской клинической больнице.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ. 1. При ОП, сыгравшей существенную роль в танатогенезе детей раннего возраста, в 94,3% наблюдений выявлены клинко-морфологические проявления вторичного (приобретенного), а в 5,6% - первичного (врожденного) иммунодефицита. 2. Характер воспаления в бронхах и респираторной ткани зависит в значительной мере от глубины вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), проявляющейся акцидентальной трансформацией тимуса; при этом клинко-иммунологические показатели, изменения в органах-исполнителях иммунопоэза, бронхоассоциированной лимфоидной ткани, коррелируют с фазой акцидентальной трансформации вилочковой железы и возрастом ребенка. 3. Унификация и воспроизводимость диагнозов при ОП у детей раннего возраста должны базироваться на методически правильном применении в работе клинициста и патологоанатома Международной классификации болезней 9-го пересмотра. Целесообразно при этом ведущими принципами классификации ОП считать этиологический и патогенетический, позволяющие правильно определить место этого заболевания в структурных рубриках диагноза.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены на Всесоюзной научной Конференции "Иммунология и иммуно-

патологические состояния у детей" (Москва, 1983); на пленарных заседаниях Челябинского отделения Всесоюзного научного общества патологоанатомов (Челябинск, 1983, 1985, 1986); на совместном заседании кафедр детских болезней №1 и №2 и патологической анатомии Челябинского медицинского института (1985); на III-й Всесоюзной конференции детских патологоанатомов (Хабаровск, 1985); на Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста" (Москва, 1985).

ПУБЛИКАЦИИ. По материалам диссертации опубликовано 10 работ (7 - в центральной печати и 3 - в сборниках научных трудов).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Работа изложена на 215 страницах машинописного текста (собственно текста 146 страниц) и состоит из введения, семи глав, выводов, указателя литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками и 15 таблицами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Для решения поставленных задач нами проведены клинко-анатомические сопоставления при 106 наблюдениях ОП, явившейся причиной смерти детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Сбор материала для исследования осуществлялся сплошным методом в течение трех лет (1982-1984 гг.) в детском отделении Челябинского областного патологоанатомического бюро. Большинство умерших детей лечились в областной детской клинической больнице, меньшая часть из них - в других детских лечебных учреждениях Челябинска.

Среди умерших детей мальчиков было 66 (62,2%), девочек - 40 (37,7%). С учетом возрастных периодов созревания органов иммунной системы у детей (Матвеев М.П. и др., 1975; Гуоман Б.С., 1981) нами выделено три группы наблюдений: I-я - от 1 до 3 месяцев (27), 2-я - от 3 до 12 месяцев (58), 3-я - от 1 года до 3 лет (21 случай).

Во всех наблюдениях патологоанатомическому вскрытию предшествовал анализ медицинских карт стационарного больного. При этом во внимание принимались жалобы, анамнез жизни и болезни детей, физикальные и рентгенологические проявления ОП, длительность заболевания, анализировались результаты лабораторного и иммунологического исследований. Общими клиническими проявлениями ОП, в большинстве наших наблюдений, как правило, были признаки острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), выраженные с начала заболевания. Они характеризовались катаральными симптомами, температурной реакцией, интоксикацией (бледность кожных покровов, анорексия, вялость). При дальнейшем течении заболевания развивались токсические, кардиореспираторные, циркуляторные проявления параллельно с появлением и типичных перкуторных, аускультативных и рентгенологических признаков ОП. Изменения в периферической крови характеризовались обычно умеренным лейкоцитозом, нейтрофилезом, сдвигом в формуле крови влево; ускоренной СОЭ. В 20 наблюдениях проведено прижизненное количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке методом радиальной иммунодиффузии в геле по *J. Mancini et al.* (1965) в модификации А. А. Тихомирова (1977), а также Т- и В-лимфоцитов в периферической крови по *M. Mendes et al.* (1974). Результаты этих исследований сравнивались с соответствующими показателями здоровых детей сходного возраста, отраженными в работах Т. А. Сидоровой и др. (1981), А. В. Чукичева (1984).

При проведении клинко-морфологических параллелей нами в зависимости от длительности ОП выделялось пять групп наблюдений: 1-я - с длительностью заболевания до 3 суток (II), 2-я - от 3 до 10 (I3), 3-я - от 10 до 18 (20), 4-я - от 18

до 25 (4I), 5-я - более 25 суток (2I случай).

При изучении органов дыхания регистрировались характер содержимого трахеи и бронхов, состояние их стенок, локализация и распространенность воспалительного процесса в легких. Для приготовления микропрепаратов вырезались кусочки из центральных, периферических отделов органа и трахеобронхиального дерева. Парафиновые срезы легких и других органов окрашивались гематоксилин-эозином, микрофуксином по Ван-Гизону, ф-кселин-литиевым кармином по Вейгерту на эластический каркас.

Для этиологической расшифровки МП применялся комплекс методов для выявления вирусной (окраска по Павловскому, прямой метод Кунса), микробной (окраска по Граму, импрегнация серебром по Левадиту) и грибковой (ШИК-реакция, импрегнация серебром по Гомори-Грокотту, окраска по Грам-Вейгерту) флоры. Во всех случаях проводилось бактериологическое исследование легких. Кроме этого, нами учитывались и результаты прижизненного бактериологического изучения крови, спинномозговой жидкости, содержимого трахеобронхиального дерева.

В зависимости от этиологии, пневмонии были разделены на вирусные, вирусно-бактериальные (вирусно-вирусно-бактериальные, вирусно-бактериально-грибковые), бактериальные, а по клинико-морфологическим признакам - на интерстициальные (или межточные) и перенхиматозные (или альвеолярные). Среди интерстициальных пневмоний выделяли десквамативные, в том числе серозно-десквамативные, а также лимфоцитарные и гигантоклеточные, а среди перенхиматозных - пневмонии с лейкоцитарным или другим экссудатом и их деструктивные формы (гнойно-некротические, абсцедирующие). По распространенности воспалительного процесса различали очаговые и сегментарные, а по течению - острые и затяжные (с течением заболевания более 8

недель) пневмонии. Все осложнения ОП подразделены на легочные и внелегочные. По характеру воспаления в стенках крупных бронхов выделяли катаральный (катарально-десквамативный, серозно-катаральный, катарально-гнойный) и деструктивный (гнойно-некротический, некротический), а по глубине поражения — эндо-, мезобронхит и панbronхит.

С учетом синтетических классификаций ОП (Гогич Г.Г., 1976; Федосеев Г.Б., Коровина О.В., 1984; Стукс И.Ю., 1984) на нашем материале выделены две патогенетические формы пневмоний — первичные и вторичные. К первичным ОП относили случаи, в которых воспалительный процесс в легких развивался у детей со здоровыми прежде органами дыхания и при отсутствии тяжелых заболеваний других органов и систем. Пневмония трактовалась нами как вторичная в случаях, когда она являлась осложнением врожденных пороков различных органов и систем, энзимопатий, злокачественных новообразований, проявлением инфекционных и осложнением других болезней.

Особое внимание при патологоанатомическом исследовании обращалось на состояние органов иммунной системы. Масса тимуса и селезенки определялась путем взвешивания на аналитических весах и сравнивалась с возрастной нормой (Человек..., 1977). При этом морфологические изменения в тимусе разделяли на П-У-п фазы его акцидентальной трансформации (АТТ) зрелого типа по Т.Е.Ивановской (1981), исключая наблюдения у детей с первичной иммунологической недостаточностью.

Для оценки напряженности иммунных реакций в срезах тимуса, лимфоузлов и селезенки, а также бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ), окрашенных гематоксилин-эозином, по Браше и прямым методом Кунса, проводили их морфометрическое исследование с помощью окулярной стереометрической сетки (Ав-

тандилов Г.Г., 1973). При этом подсчитывали объемную плотность (в процентах) каждого изучаемого параметра, количество лимфоцитов и пиронинофильных бластов (ПФБ) в БАЛТ, Т- и В-зависимых зонах лимфоидных органов, содержание антителообразующих клеток (АОК) в мозговых тяжах лимфоузлов и красной пульпе селезенки на площади 1 кв. мм. Метка сывороток для иммунофлуоресцентного исследования проводилась в лаборатории патоморфологии (кандидат мед. наук Л.В.Григорьева) Государственного НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича.

В 15 наблюдениях в криостатных срезах легких и органов иммуногенеза выявлялась активность окислительно-восстановительных ферментов, в том числе дегидрогеназ, имеющих отношение к циклу Кребса - сукцинатдегидрогеназы, гликолиза - лактатдегидрогеназы, транспорту электронов - НАД·Н₂ и НАДФ·Н₂ - диафораз. В качестве акцепторов электронов в инкубационную среду вводился нитро-ТС. Из группы гидролитических ферментов исследовалась активность неспецифической эстеразы, кислой и щелочной фосфатаз. Реакции проводились по методам, описанным в руководствах У.Пирса (1962), М.С.Берстона (1965).

Результаты клинико-иммунологического и морфологического исследования органов иммуногенеза и БАЛТ обработаны статистическими методами (Урбах В.Ю., 1975). Достоверность различий полученных показателей устанавливали по методу Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ результатов собственных исследований показал, что у детей раннего возраста ОП чаще развивается при клинико-морфологических проявлениях вторичной (94,3%), реже - первичной (5,6% случаев) иммунологической недостаточности. Нужно отметить, что в решении вопроса о природе иммунного дефицита, наряду с другими

параметрами, особое значение имеет установление характера морфологических изменений в тимусе, являющемся наиболее важным лимфоидным органом в первые годы жизни (Ивановская Т.Е., 1981). С учетом схемы этого автора в наблюдениях с ВИЧ в тимусе нами регистрировались различные фазы его акцидентальной трансформации. Так, у 100 умерших от ОП детей, в 49 случаях была верифицирована П-я, в 25 - Ш-я, в 26 наблюдениях - IY или Y-я фазы АТТ. При этом глубина атрофического процесса в вилочковой железе, проявляющаяся снижением морфометрических показателей, коррелировала с длительностью течения ОП у детей раннего возраста (табл. I). Возможно, что истощение тимуса связано с продолжительным инфекционным антигенным раздражением, а также с развитием аномальной реакции на применение антибактериальных препаратов (Ивановская Т.Е., 1981; Микинс Д.Л., Кристоу Н.В., 1982).

Данные нашего комплексного исследования свидетельствуют, что АТТ при ОП у детей раннего возраста может рассматриваться как пусковой механизм, начальный этап структурно-функциональных нарушений в иммунной системе, который реализуется вторичными расстройствами в ее органах-исполнителях, в БАЛТ и, в конечном счете, - воспалительной реакцией (Микинс Д.Л., Кристоу Н.В., 1982) в респираторной ткани. Это подтверждается, в частности, установлением взаимосвязи между характером и степенью клеточных реакций в функциональных зонах лимфоузлов и селезенки у детей, погибших от ОП, с фазой АТТ и возрастом их. Так, при низком содержании плазмобластов, АОК в В-зависимых зонах лимфоузлов и селезенки у детей, умерших в возрасте от 1 до 3 месяцев (I-я возрастная группа) и от 3 до 12 месяцев (2-я возрастная группа наших наблюдений), определялась выраженная реакция бласттрансформации лимфоцитов в Т-

Таблица I

Морфометрическая характеристика вилочковой железы при острой пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от длительности заболевания ($M \pm m$)

Длительность заболевания (в сутках)	до 3	3 - 10	10 - 18	18 - 25	более 25	
	n = 11	n = 13	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₃₋₄	p ₄₋₅
Морфометрические показатели						
Масса органа (в г) у детей в возрасте:						
- до года	18±2,3	15,8±1,3	-	13,7±1,3	-	11,8±2,3*
- старше года	-	-	-	18,3±1,6*	-	11,6±3,3*
Объемная плотность(в%):						
- корковый слой	70,3±3,6	60,4±2,6	<0,05	54±4,2	>0,05	38,3±8,1
- мозговой слой	20,4±3	22,8±2,4	>0,05	27,3±2,6	>0,05	36,4±6,6
- паренхима	90,4±1,4	84,2±2	<0,05	76,4±2,7	<0,05	68,1±2
- строма	9,5±1,4	15,7±2	<0,05	23,5±2,7	<0,05	31,8±2
Паренхиматозно-стро- мальный индекс	12,6±2,4	6,7±1	<0,05	3,9±0,5	<0,05	2,5±0,2
Количество тимоцитов в корковом слое (на площади 1 кв.мм)	36708,7± 398,9	2966,8± 311,6	<0,01	21731,1± 589,2	<0,01	3797,3± 413,9
Количество тимических телец в одной дольке (на 40 полей зрения)	7,2±1,1	4,2±0,2	<0,05	2,5±0,2	<0,01	1,9±0,2

Примечание: n - число наблюдений; p₁₋₂, 2-3, 3-4, 4-5 - достоверность различий признаков между группами; * - масса органа по отношению к возрастной норме достоверно меньше (p < 0,05); морфометрические показатели тимуса у детей с первичными иммунодефицитными состояниями в расчет не принимались.

зависимых зонах в случаях со П-й фазой и резкое снижение ее при Ш-й и IV-й фазах АТТ. У детей же 5-й возрастной группы (от I года до 3 лет) выраженность пролиферативных реакций как в Т-, так и в В-зависимых зонах перечисленных органов находилась в прямой зависимости от фазы АТТ.

Дочные сравнительного морфометрического исследования регионарных лимфоузлов и селезенки при ОП (табл. 2, 3) подтверждают сведения Т.Е.Ивановской и др. (1976), *V. Gadaleanu* (1979) о том, что содержание ПФБ, а также АОК в Т- и В-зависимых зонах этих органов увеличивается с возрастом детей.

Таким образом, результаты собственного изучения органов иммуногенеза при ОП и анализ данных литературы по этому вопросу (Авербах М.М., 1980; Сидорова Т.А. и др., 1981; Сильвестров В.Н., Караулов А.В., 1982) позволяют считать, что при воспалительном процессе в легких отчетливо прослеживаются существенные нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При этом нами выявлена достоверная связь между глубиной морфологических нарушений в вилочковой железе и состоянием БАЛТ. По-видимому, расстройство функции тимус-зависимых лимфоцитов как клеток-регуляторов при ВИН, проявляющейся различными фазами АТТ, влияет на состояние местного иммунитета легких (убыль лимфоцитов и ПФБ в БАЛТ), обуславливая недостаточность иммунологической защиты этого органа и способствуя развитию и углублению в нем воспалительного процесса при проникновении в респираторную ткань инфекта.

Проведенные клинко-анатомические сопоставления при ОП у детей первой возрастной группы свидетельствуют о недостаточной пролиферации и функциональной активности лимфоидных клеток в органах-исполнителях иммуногенеза при этом тяжелом заболевании. Прежде всего, регистрируется недостаточная ре-

Таблица 2

Сравнительная морфометрическая характеристика нижних трахеобронхиальных лимфоузлов при острой пневмонии у детей различных возрастных групп в зависимости от фазы АТТ (М ± m)

Возраст- ная группа	Число: детей	Фаза: АТТ	Паракортикальная зона (на площади 1 кв.мм)		Мозговые тяжи (на площади 1 кв.мм)			
			количество лимфоцитов	количество ПФБ	количество ПФБ	количество АОК с иммунсглобулинами	A	G
1-я	13	П	1370,2 $\pm$ 139,4	185,07 $\pm$ 3,7	170,3 $\pm$ 3,5	-	-	16,8 $\pm$ 1,5
2-я	27	П	16709,7 $\pm$ 112,5	263,2 $\pm$ 3,05	182,6 $\pm$ 3,4	-	8,8 $\pm$ 0,3	26,1 $\pm$ 1,2
Р1-2			<0,01	<0,01	<0,05			<0,01
3-я	9	П	18757 $\pm$ 90,05	322,5 $\pm$ 4,1	243,6 $\pm$ 4,8	5,6 $\pm$ 0,5	16 $\pm$ 0,3	46,2 $\pm$ 1,3
Р2-3			<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
1-я	7	Ш	8442,4 $\pm$ 39,4	85,7 $\pm$ 5,2	70,2 $\pm$ 2,6	-	-	10,2 $\pm$ 0,2
2-я	13	Ш	10355,3 $\pm$ 52,3	201,6 $\pm$ 3,5	130,6 $\pm$ 3,2	-	-	14 $\pm$ 1,5
Р1-2			<0,01	<0,01	<0,01			<0,05
3-я	5	Ш	12722,6 $\pm$ 112,6	236,4 $\pm$ 4,1	197,7 $\pm$ 4,3	2,6 $\pm$ 0,2	7 $\pm$ 0,4	23 $\pm$ 2,02
Р2-3			<0,01	<0,01	<0,01			<0,05
1-я	6	IV	3389,5 $\pm$ 52,1	63,8 $\pm$ 5,3	43,1 $\pm$ 3,8	-	-	6,6 $\pm$ 0,4
2-я	13	IV	6343,7 $\pm$ 90,7	123 $\pm$ 2,8	69,3 $\pm$ 2,9	-	-	9 $\pm$ 1,1
Р1-2			<0,01	<0,01	<0,01			<0,05
3-я	5	IV	9325,2 $\pm$ 30,8	199,2 $\pm$ 4,8	111,4 $\pm$ 3,6	2 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,3	15,2 $\pm$ 1,8
Р2-3			<0,01	<0,01	<0,01			<0,05

Примечание: Р1-2, 2-3 - достоверность различий между группами при П, Ш и IV-й фазах АТТ; 1-я возрастная группа - от 1 до 3 месяцев; 2-я возрастная группа - от 3 до 12 месяцев; 3-я возрастная группа - от 1 года до 3 лет.

Таблица 3.

Сравнительная морфометрическая характеристика селезенки при острой пневмонии у детей различных возрастных групп в зависимости от фазы АТТ ($M \pm m$)

Возрастная группа	Число детей	Фаза АТТ	Периартериальная зона (на площади 1 кв.мм)		Красная пульга (на площади 1 кв.мм)			
			количество лимфоцитов	количество ПФБ	количество ПФБ	количество АОИ с иммуноглобулинами		
						А	Г	И
I-я	II	П	6435,9 $\pm$ 84,7	135 $\pm$ 2,8	135,09 $\pm$ 4,5	-	-	14,1 $\pm$ 0,9
2-я	II	П	8350,6 $\pm$ 58	149 $\pm$ 4,7	164,6 $\pm$ 1,2	-	6,8 $\pm$ 0,3	23,4 $\pm$ 0,5
PI-2			<0,01	<0,01	<0,01			<0,01
3-я	9	П	9883,2 $\pm$ 46,2	161,2 $\pm$ 2,5	176,8 $\pm$ 1,9	4,8 $\pm$ 0,3	13,8 $\pm$ 0,5	30 $\pm$ 1,02
P2-3			<0,01	<0,05	<0,01		<0,01	<0,01
I-я	7	III	3882,2 $\pm$ 35,8	43 $\pm$ 4,4	107,7 $\pm$ 1,6	-	-	9,4 $\pm$ 1,2
2-я	II	III	5798,6 $\pm$ 97,4	73,1 $\pm$ 2,5	128,9 $\pm$ 5,01	-	3,4 $\pm$ 0,7	13,2 $\pm$ 0,7
PI-2			<0,01	<0,01	<0,01			<0,05
3-я	5	III	7428,2 $\pm$ 47,7	121 $\pm$ 2,7	140,8 $\pm$ 2,7	2,2 $\pm$ 0,3	7 $\pm$ 0,7	19,6 $\pm$ 0,6
P2-3			<0,01	<0,01	<0,05		<0,05	<0,01
I-я	6	IV	661,6 $\pm$ 15,9	32,8 $\pm$ 1,8	75,1 $\pm$ 2,02	-	-	5,2 $\pm$ 0,5
2-я	13	IV	3485,8 $\pm$ 46,4	36,9 $\pm$ 0,6	86,07 $\pm$ 4,2	-	-	8,2 $\pm$ 0,2
PI-2			<0,01	<0,05	<0,05			<0,01
3-я	5	IV	5518,8 $\pm$ 54	67 $\pm$ 1,6	100,8 $\pm$ 1,3	-	-	14,6 $\pm$ 0,7
P2-3			<0,01	<0,01	<0,05			<0,01

Примечание: PI-2, 2-3 - достоверность различий между группами при II, III и IV-я фазах АТТ; I-я возрастная группа - от I до 3 месяцев; 2-я возрастная группа - от 3 до 12 месяцев; 3-я возрастная группа - от I года до 3 лет,

активность В-клеточного звена иммунитета. Практически во всех наших наблюдениях лимфатические фолликулы со светлыми центрами обнаруживались крайне редко и, в основном у детей старше 2-х месяцев. Весьма низким было и содержание плазмобластов, а среди появляющихся АОК, как правило, встречались лишь клеточные элементы с иммуноглобулином М. Мы полагаем, что имеющаяся возрастная иммунологическая недостаточность у детей этой группы при ОП углубляется и качественно изменяется в связи с чрезмерной антигенной стимуляцией при вирусно-бактериальных инфекциях.

У детей в возрасте от 3 до 12 месяцев развитие воспалительного процесса в легких происходит при сложной перестройке органов иммунной системы. В большинстве случаев в этой возрастной группе мы выявляли различные фазы АТТ и определенной направленности изменения в органах-исполнителях иммуногенеза. При этом в последних была более выраженной бласттрансформация лимфоцитов в В-зависимых зонах. В мозговых ⁵тяжах лимфоузлов и красной пульпе селезенки чаще появлялись АОК с иммуноглобулином G, повышалось здесь и содержание клеток с иммуноглобулином М. В то же время данные клинко-иммунологических исследований позволяют говорить о достоверно низком уровне иммуноглобулинов G и A в сыворотке крови у этих детей. Хотя функциональные возможности иммунной системы во второй возрастной группе выше, чем в возрасте от 1 до 3 месяцев, однако и результаты морфологического изучения ее свидетельствуют о недостаточной зрелости механизмов гуморального звена их иммунитета. Все это, по-видимому, объясняет высокий удельный вес (80,2%) детей первой и второй групп, т.е. погибших в возрасте от 1 до 12 месяцев, в нашем материале.

Результаты прижизненного иммунологического и посмертно-

го морфологического исследования иммунной системы при ОП у детей в возрасте от 1 года до 3 лет также позволяют говорить о развитии воспалительного процесса в легких у них чаще при различной глубине ВИН, реже — первичной иммунологической недостаточности. К особенностям возрастной реактивности при ОП у детей третьей группы следует отнести более совершенную реакцию гуморального звена иммунитета. Это документируется как повышением общего содержания ПЭБ в В-зависимых зонах лимфоидных органов, так и возрастанием в них не только АОК с иммуноглобулином М, но и клеток, продуцирующих иммуноглобулины G и А. Более высокими по сравнению с детьми ранних возрастных групп, страдающих ОП, были и уровни сывороточных иммуноглобулинов. Изложенное в какой-то степени объясняет сравнительно низкий удельный вес (19,8%) анализируемой группы наблюдений в наших материалах.

Как указывалось выше, у 5,6% детей нами выявлены первичные иммунодефицитные состояния, в том числе синдромы Дигорджи (I) и Вискотта-Олдрича (I), недостаточность иммуноглобулинов с повышением уровня иммуноглобулина М (2), неклассифицируемый дефицит клеточного иммунитета (I) и комбинированная иммунологическая недостаточность (I случай). Важнейшими клинко-морфологическими проявлениями ОП при врожденных иммунодефицитах, в отличие от пневмоний при ВИН, являлись — рецидивирующий характер ОП, тяжесть и длительность их течения, значительная распространенность воспалительного процесса в легких, нередко деструктивного характера, обусловленного смешанной и условно-патогенной микробной флорой, развитие тяжелых бактериальных осложнений (чаще сепсиса). При этом ОП расценивались нами как осложнение первичных иммунодефицитов с характерными морфологическими изменениями в тимусе, лимфо-

узлах и селезенке и, были отнесены к группе вторичных пневмоний. К числу компенсаторно-приспособительных процессов следует отнести выявленную нами в легких при первичных иммунодефицитах компенсаторную гиперфункцию фагоцитарной системы, а также гиперпластическую реакцию резервной лимфоидной ткани органа при развитии интерстициально-десквамативных ОП.

Анализ результатов собственного исследования и литературные данные (Лозовская Л.С., 1973; Михайлова З.М., Михеева Г.А., 1974; Гнатюк А.И. и др., 1977; Ермохина Т.Л., 1978; Тимофеева Г.А., Быстрыкова Л.В., 1980; Илатович Т.Б., 1980), свидетельствуют, что особенно тяжелое течение пневмоний наблюдается у детей, страдающих врожденными пороками сердца, головного мозга, энзимопатиями и другими заболеваниями, отмеченными нами в 65 (61,3%) наблюдениях. Кроме этого, установлена взаимосвязь между глубиной ВИН и патогенетической формой ОП. В целом на нашем материале выявлены существенные различия средней степени АТТ при первичной и вторичной пневмониях. При первичной ОП у детей раннего возраста средняя степень акцидентальной трансформации тимуса оказалась равной $2,17 \pm 0,05$, а при вторичной - $3,15 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

Выраженность АТТ, а в части случаев - первичной иммунологической недостаточности при вторичных ОП у детей раннего возраста обуславливает и значительную частоту в этой группе наблюдений деструктивных процессов в легких (некротическая, абсцедирующая пневмония). Так, последние у умерших от первичной ОП определялись в 17,1%, от вторичной - в 34,1%.

Наши данные свидетельствуют также, что ОП у детей имеет сложную - вирусно-бактериальную природу. Такая этиология ОП установлена у 54 (50,9%) умерших, что соответствует литературным сведениям о преобладающей роли в происхождении пнев-

моний у детей смешанных респираторных инфекций (Цинзерлинг А.В., 1979; Илютович Т.Б., 1980; Катасонова Л.П., 1983).

С учетом клинко-анатомической формы воспаления легких на нашем материале у 56 (52,8%) детей были выявлены интерстициальные, а у 50 (47,1%) – паренхиматозные пневмонии. Межуточные пневмонии возникали, как правило, при вирусных, а иногда и бактериальных инфекциях. По мнению М.А.Скворцова (1947), определяющим моментом в развитии интерстициальных пневмоний служит не столько характер возбудителя, сколько механизм инфицирования легких, который нередко, бывает гематогенным. Когда же возбудитель не удается выявить, то подобные изменения в интерстиции легких следует рассматривать не как межуточную пневмонию, а как местный иммуноморфологический процесс (Цинзерлинг А.В., Морской В.В., 1975).

Результаты комплексного клинко-морфологического исследования ОП позволяют прийти к заключению, что факторами риска развития тяжелого гнойно-деструктивного воспалительного процесса в легких являются: а) возрастная иммунологическая недостаточность у детей до года, углубляющаяся и качественно изменяющаяся в связи с длительной антигенной стимуляцией при вирусно-бактериальных инфекциях; б) возникающая в связи с последними, а также при тяжелом преморбидном фоне АТТ (III-й и IV-й фаз), в свою очередь обуславливающая недостаточную пролиферацию и функциональную дифференцировку иммунокомпетентных клеток в органах-исполнителях иммунной системы; в) снижение содержания лимфоцитов и среди них ПФБ в БАЛТ, коррелирующее с фазой АТТ и приводящее к недостаточности местной иммунологической защиты легких; г) снижение процентного содержания Т-лимфоцитов крови и уровней сывороточных иммуноглобулинов G и A. Следовательно, при лечении ОП наряду с анти-

бактериальной, симптоматической необходимо, по-видимому, проводить и иммунокорректирующую терапию, исходя из глубины и характера иммунного дефицита, выявляемого у детей раннего возраста при этом заболевании.

Следует обратить особое внимание на то, что развивающийся в легочной ткани воспалительный процесс, особенно у детей раннего возраста, представляет собой весьма динамичное и многофакторное по причинам развития патологическое состояние, оценка нозологической принадлежности которого не всегда проводится однотипно. Нужно полагать, что это обусловлено в основном отсутствием унификации не только при оформлении клинического диагноза, но и при формулировании патологоанатомического заключения. Эффективное проведение клинко-анатомических сопоставлений в случаях смерти от ОП детей раннего возраста возможно лишь при однотипной оценке специалистами различных профилей этиологии, механизмов развития легочной патологии, нозологической принадлежности ее и роли в танатогенезе. В этом плане особое значение приобретают вопросы унифицированного составления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов (при учете специфических сторон их), соблюдения общих принципов их оформления: 1) нозологического, 2) соответствия Международной классификации болезней, 3) наличие дополнительной интранозологической характеристики, 4) патогенетического, 5) структурности с унифицированными рубриками (Лифшиц А.М., Ахмеджанов М.Ю., 1976, 1980; Автандилов Г.Г., 1984; Коваленко В.Л. и др., 1984, 1985).

Для определения места ОП в структурных рубриках заключительного диагноза необходимо учитывать как этиологию, так и патогенез, клинко-анатомические формы, особенности течения воспалительного процесса в легких (Гогин Г.Г., 1976; Фе-

досеев Г.Б., Коровина О.В., 1984; Стуко И.Ю., 1984). То есть, в практической работе целесообразно применять синтетические классификации ОП, один из вариантов которых мы и используем при оформлении заключительного патологоанатомического диагноза (табл. 4). При анализе конкретных наблюдений последняя позволяет сразу же выделить среди острых воспалительных процессов в легких первичные и вторичные пневмонии. Так, первичная ОП выявлена нами в 41 (38,6%) наблюдении, а вторичная - в 65 (61,3%) случаях.

При ОП вирусной, вирусно-бактериальной и бактериальной природы выделение основного заболевания (первоначальной причины смерти) должно основываться на учете этапа развития этой динамичной, многофакторной патологии, удельного веса каждого этиологического фактора (Аютомонов Р.Г., 1984). При этом у детей без тяжелых преморбидных изменений в фазе выраженных проявлений ОРВИ с вирусным воспалением легочной ткани, основным заболеванием следует учитывать "вирусную пневмонию". Эта же нозологическая единица оценивается как первоначальная причина смерти при развитии у ребенка в период вирусной инфекции очагов воспаления в легких бактериального генеза. В такой же ситуации гнойные и деструктивные формы бактериальной пневмонии трактуются как основное заболевание у детей, перенесших ОРВИ.

Необходимо строго индивидуально решать вопрос о месте ОП в диагнозе при пороках развития дыхательной системы, врожденной сердечно-сосудистой патологии, болезнях почек и других органов. В таких ситуациях пневмония редко выступает в качестве основного заболевания, а чаще является осложнением, вторым сочетанным или конкурирующим страданием. На сегодняшний день в педиатрической практике сложилась определенная

Таблица 4

Синтетическая (рабочая) классификация острой пневмонии у детей раннего возраста

По патогенезу	По этиологии	По клинико-морфологическим формам	По осложнениям	По течению
1. Первичные (у детей без существенных преморбидных нарушений противоинфекционной защиты организма) - в диагнозе основное заболевание 2. Вторичные (у детей с существенными преморбидными нарушениями ведущих звеньев противоинфекционной защиты организма) - в диагнозе проявление или осложнение других тяжелых болезней.	1. Вирусные (с указанием возбудителя) 2. Бактериальные (с указанием возбудителя) 3. Микоплазменные и риккетсиозные 4. Грибковые 5. Паразитарные 6. Смешанные 7. Аллергические 8. Обусловленные физическими и химическими факторами 9. Неуточненной этиологии	1. Паренхиматозные (или альвеолярные): а) очаговые, б) сегментарные, в) лобарные. 2. Интерстициальные (или межуточные): а) очаговые, б) сегментарные.	1. Легочные 2. Внелегочные	1. Остротекущие 2. Затяжные

тенденция считать осложнениями острые пневмонии, являющиеся непосредственной причиной смерти у детей с врожденными иммунодефицитными состояниями, энзимопатиями, а также другими тяжелыми соматическими заболеваниями (Сухова В.Н. и др., 1983). Результаты собственного исследования подтверждают эту концепцию и позволяют обосновать целесообразность учета в таких случаях в качестве основного заболевания (первоначальной причины смерти) перечисленные выше тяжелые болезни, предшествующие воспалительному процессу в легких у детей раннего возраста, а не ОП. Такая "вторичная" (по синтетической классификации - табл. 4) ОП патогенетически связана с недостаточностью различных звеньев противоинфекционной защиты и, прежде всего, иммунной системы, значительно углубляющейся при формировании воспаления в легких.

В 38,6% ОП у детей, по нашим данным, выступала в роли основного заболевания ("первичная" пневмония по синтетической классификации - табл. 4). В таких случаях при отсутствии тяжелых заболеваний различных органов и систем развитие воспалительного процесса в легких у детей возникало обычно при проявлениях ВИН, в формировании которой по ходу ОП, имели значение, на наш взгляд, длительная антигенная стимуляция иммунной системы и нерациональная терапия.

Исходя из изложенного, вопрос об основном заболевании при ОП должен решать лечащий врач, а шифровку первоначальной причины смерти во врачебном свидетельстве - проводить патологоанатом. Только такой подход позволит получить объективные сведения о структуре заболеваемости и смертности населения, данные о действительном удельном весе определенной болезни в нозологическом профиле заболеваний человека в различные возрастные периоды.

ВЫВОДЫ

1. Острая пневмония у детей раннего возраста - результат сложного диалектического взаимодействия инфекта, чаще вирусно-бактериальной ассоциации, и противoinфекционной защиты организма. Воспалительный процесс в легких развивается при клинико-морфологических проявлениях вторичной (94,3%) или первичной (5,6%) иммунологической недостаточности.

2. Установление природы и глубины иммунного дефицита при острой пневмонии, являющейся причиной смерти, должно основываться на результатах комплексного морфологического изучения тимуса, лимфатических узлов и селезенки, бронхоассоциированной лимфоидной ткани, а также на данных прижизненного исследования сывороточных иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов периферической крови.

3. Маркером вторичной иммунологической недостаточности является акцидентальная трансформация тимуса фазового характера. Выраженность иммунного ответа в других органах лимфоидной системы, бронхоассоциированной лимфоидной ткани, изменения клинико-иммунологических показателей определяются степенью атрофического процесса в вилочковой железе.

4. Глубина вторичного иммунного дефицита зависит от длительности течения острой пневмонии, тяжести предшествующих ей заболеваний, возраста ребенка и, в свою очередь, оказывает влияние на характер воспалительного процесса в легких.

5. Унификация и воспроизводимость диагнозов при острой пневмонии у детей раннего возраста должны базироваться на методически правильном применении в работе клинициста и патологоанатома Международной классификации болезней 9-го пересмотра. Причем целесообразно ведущими принципами классификации этого заболевания считать не только этиологический, но

и патогенетический. Последний позволяет учитывать характер и степень нарушений ведущих звеньев противоинфекционной защиты организма в формировании воспалительного процесса в легких, и в связи с этим, правильно определить место его в структуре диагноза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иммуноморфологические аспекты парентерального введения синтетических плазмозаменителей// Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. - Челябинск, 1982. - Вып. 8. - С. II6-II7, в соавт. с Самохиным П. А.

2. Морфологические изменения в органах иммунной системы при пневмониях смешанной этиологии у детей раннего возраста //Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. - Москва, 1983. - С. 91-92, в соавт. с Коваленко В. Л., Узуновой А. Н.

3. Морфологическая характеристика регионарных лимфатических узлов при пневмониях смешанной этиологии у детей раннего возраста// Заболевания органов дыхания у детей. - Челябинск, 1983. - С. 63-67, в соавт. с Коваленко В. Л.

4. Гигантоклеточная пневмония при сочетанной парагриппозно-гриппозной инфекции// Вопр. охраны материнства и детства. - 1984. - Т. 29, № 3. - С. 71-72, в соавт. с Коваленко В. Л., Узуновой А. Н.

5. Сравнительная клинко-морфологическая характеристика острых пневмоний у детей при первичных иммунодефицитных состояниях// Значение биопсии в педиатрии, морфология болезней перинатального периода и детских инфекционных болезней: Тезисы докладов III Всесоюзной научной конференции детских патологоанатомов. - Харьков, 1985. - С. 213-214, в соавт. с Коваленко В. Л., Узуновой А. Н.

6. Принципы оформления клинического и патологоанатомического диагнозов при острой пневмонии у детей раннего возраста//Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста. - Москва, 1985. - С. 27-28, в соавт. с Коваленко В.Л., Тюриной Н.С., Узуновой А.Н.

7. Легкое ребенка при цитомегаловирусной инфекции// Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста. - Москва, 1985. - С. 67-68, в соавт. с Самохиным П.А., Коваленко В.Л.

8. Морфологическая характеристика системы местного иммунитета при острой пневмонии у детей раннего возраста//Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. - Челябинск, 1986. - С. 33-33.

9. О вопросах оформления заключительного клинического и патологоанатомического диагноза при острой пневмонии у детей раннего возраста// Педиатрия. - 1986. - № 9. - С. 68-69, в соавт. с Коваленко В.Л., Тюриной Н.С., Узуновой А.Н.

10. Острая пневмония у детей раннего возраста (вопросы оформления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов). - Челябинск, 1986. - 72 с., в соавт. с Коваленко В.Л., Узуновой А.Н.