

# Периферическая лимфаденопатия неинфекционной этиологии у детей

С.Ю.Терещенко

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск;

Красноярский филиал Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ

**П**ериферическая лимфаденопатия (ПЛА) – это увеличение размеров одного или нескольких периферических лимфатических узлов в одной (локальная ПЛА) или нескольких анатомически не связанных (генерализованная ПЛА) лимфатических группах. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части пациентов лимфаденопатия является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезной болезни, своевременное выявление которой зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь [1–3].

Разделение лимфаденопатии на локальную (региональную) и генерализованную формы имеет важнейшее диагностическое значение, в связи с чем клиницисту в процессе диагностического поиска в обязательном порядке следует обследовать узлы всех доступных лимфатических групп. При этом необходимо помнить, что отдельные группы периферических лимфоузлов обычно пальпируются у совершенно здоровых детей, в то время как увеличение до степени пальпируемости лимфоузлов особых локализаций в большинстве случаев является признаком заболевания. Например, нужно помнить, что увеличение тонзиллярных и верхнeshейных лимфоузлов чаще всего вызвано инфекционными причинами, тогда как пальпируемые нижнeshейные и надключичные лимфоузлы нередко могут свидетельствовать об онкологическом заболевании.

Симметрично-двустороннее, умеренное (<2 см) увеличение лимфоузлов, характеризующееся мягко-эластичной консистенцией, хорошим отграничением отдельных лимфоузлов, отсутствием воспалительных изменений мягких тканей, обычно вызвано их гиперплазией и характерно для вирусной инфекции.

Несимметричное, значительное (>2 см) увеличение лимфоузлов, характеризующееся значительной плотностью, напряженностью, плохим отграничением от окружающих тканей, признаками воспаления (гиперемия, локальная гипертермия, болезненность, флюктуация), часто вызвано острой бактериальной инфекцией.

Несимметричное, чаще умеренное увеличение лимфоузлов, характеризующееся медленным ростом, четкими краями, минимальными признаками воспаления (кожа над ними эритематозна, но не теплая), возможной флюктуацией, характерно для хронической бактериальной/грибковой инфекции.

Увеличенные, плотные, но не напряженные («плотно-резиновой» консистенции), безболезненные, хорошо отграниченные от окружающих тканей лимфоузлы без признаков воспаления характерны для дебюта лимфогранулематоза/лимфомы. В дальнейшем, по мере роста, такие лимфоузлы теряют подвижность и ограниченность от окружающих тканей и соседних лимфоузлов, формируются конгломераты лимфоузлов. Лимфоузлы каменной плотности часто являются следствием их метастатического поражения.

Наиболее частой причиной увеличения периферических лимфоузлов у детей является вирусная или бактериальная инфекция (см. таблицу). Значительно реже могут быть диагностированы разные системные иммуновоспалительные и онкологические заболевания. Наконец, ряд относительно редких состояний, не входящих в перечисленные этиопатогенетические группы,

также могут сопровождаться увеличением периферических лимфоузлов [4].

Общий диагностический подход при локализованной и генерализованной ПЛА у детей ранее был описан в двух публикациях [5, 6]. В настоящем сообщении более подробно описаны неинфекционные причины ПЛА.

Разрабатывая план дифференциальной диагностики ПЛА, в первую очередь необходимо исключить инфекции, основные неинфекционные причины (системные аутоиммунные и онкологические заболевания) и при отсутствии диагноза рассмотреть возможность других, более редких нозологий.

## Основные неинфекционные причины ПЛА у детей

### Системные иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания

Ювенильный идиопатический (ревматоидный) артрит (ЮИА/ЮРА) с системными начальными проявлениями (болезнь Стилла) характеризуется сочетанием интермиттирующей лихорадки, сыпи и артрита и встречается в 10–15% от всех случаев заболевания. Пауциартикулярный (олигоартрит, поражение ≤4 суставов) и полиартикулярный (полиартрит, поражение ≥5 суставов) варианты ЮИА встречаются в 50 и 30% случаев соответственно и характеризуются отсутствием системных проявлений. ЮИА с системным началом встречается у детей и подростков любого возраста, половых различий нет, для других вариантов хронического артрита характерны определенные половозрастные особенности [7].

В клинической картине системного варианта ЮИА часто присутствуют генерализованная лимфаденопатия (в 40% случаев) и гепатоспленомегалия. При этом варианте болезни поражаться могут любые суставы (включая тазобедренные) и в любом количестве. В то же время в дебюте болезни артрит может отсутствовать (хотя очень часты выраженные артралгии), что значительно затрудняет диагностику на этом этапе заболевания. По мере развития болезни (а у некоторых больных и на старте) возможно тяжелое множественное поражение суставов. Лихорадка длится более 2 нед и носит выраженный интермиттирующий характер, во время пика лихорадки (обычно длится несколько часов, возможны 1 или 2 пика в сутки) самочувствие ребенка резко страдает, после снижения температуры тела ребенок может выглядеть здоровым. Летучая розовая макулезная сыпь появляется в период лихорадки, затем исчезает, может быть на любых участках тела, чаще в подмышечных областях, вокруг суставов, в местах трения, характерен феномен Кебнера (появление высыпаний в месте физического воздействия). Возможно наличие плеврального и/или перикардального выпота (серозиты). На высоте лихорадки может быть умеренная протинурия, однако нефрит обычно не развивается. Гематологическая картина характеризуется гранулоцитарным лейкоцитозом со сдвигом влево, анемией, тромбоцитозом, увеличены уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), характерен очень высокий уровень ферритина, ревматоидный фактор выявляется крайне редко, антиядерные антитела (АНА) отсутствуют. Поскольку сочетание лихорадки, сыпи, артралгий/артрита и лимфаденопатии характерно для очень

широкого круга заболеваний, прежде всего инфекционных, но также и для иммуновоспалительных, онкогематологических, диагноз системного варианта ЮИА должен быть тщательно обоснован.

**Системная красная волчанка (СКВ)** в 70% случаев сопровождается увеличением периферических лимфоузлов, у 1/3 таких пациентов ПЛА является генерализованной, у 2/3 – локализованной (например, цервикальной) [8]. СКВ чаще встречается у девочек-подростков и характеризуется широким кругом клинических проявлений, которые включают потерю веса, лихорадку, кожные проявления (эритему «по типу бабочки», дискоидную кожную волчанку, фотосенсибилизацию), язвенное поражение слизистых, артриты, гепатоспленомегалию, серозиты, нефрит, неврологические нарушения (судороги, психозы), гематологические изменения (цитопения, гемолитическая анемия), антифосфолипидный синдром. При СКВ часто значительно увеличивается титр АНА, хотя нужно помнить, что этот признак, являясь очень чувствительным, неспецифичен – титр АНА может быть умеренно увеличен и при других системных иммуновоспалительных заболеваниях (например, при системных васкулитах, неспецифическом язвенном колите и т.д.), некоторых онкологических заболеваниях и инфекциях. Значительно более специфичным для СКВ является увеличение титра антител к нативной ДНК и Sm-антигену.

**Синдром PFAPA**, относящийся к группе периодических синдромов аутовоспалительной природы, включает в себя периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит [9]. Указанные симптомы повторяются каждые 2–9 нед со спонтанным разрешением за 4–5 дней. Чаще встречается у детей до 5 лет.

**Многие другие системные иммуновоспалительные заболевания** сопровождаются генерализованной ПЛА. Например, лекарственно индуцированный васкулит гиперчувствительности характеризуется уртикарной сыпью, лихорадкой, полиартралгией, генерализованной ПЛА, гепатоспленомегалией. ПЛА может быть и при других системных васкулитах, включая синдром Черджа–Стросса (Churg–Strauss), развивающийся у детей с бронхиальной астмой. Редкая у детей болезнь Шегрена характеризуется поражением глаз, слизистых («сухой синдром»), слюнных желез, артралгиями/артритом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Генерализованная лимфаденопатия может быть при аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунном гепатите и хронических воспалительных заболеваниях кишечника – болезни Крона [10] и неспецифическом язвенном колите.

### Онкологические заболевания

Ранние стадии онкологических заболеваний у детей довольно трудны для диагностики, поскольку первые симптомы часто являются крайне неспецифичными и могут протекать под маской широко распространенных «безобидных болезней». ПЛА часто выявляется при лейкозах, лимфомах, гистиоцитозе, нейробластоме и опухолях из зародышевых клеток (герминогенных), реже – при опухолях мягких тканей и костей [11]. Особое внимание необходимо обращать на увеличение лимфоузлов в следующих группах: переднеушных, нижнешейных, надключичных, эпитрохлеарных (локтевых), околопупочных (узелок Марии Джозеф). В общем потоке пациентов с ПЛА около 1% могут иметь онкологическое заболевание; в специализированных диагностических кабинетах, на приеме гематолога/онколога частота ПЛА опухолевой природы увеличивается до 10% [12].

Поскольку поражение лимфоузлов вероятно при опухолях любого происхождения и локализации (учитывая возможный метастатический характер поражения), при обнаружении у ребенка ПЛА в план дифференциальной диагностики всегда необходимо включать онкологическое заболевание.

Следующие признаки, сопутствующие лимфаденопатии, позволяют заподозрить онкологическое заболевание на ранней стадии:

- Персистирующая или рецидивирующая лихорадка в отсутствие признаков инфекции.
- Необъяснимая потеря веса (особенно более 10%), необъяснимая слабость, анорексия.
- Выраженная бледность кожных покровов и слизистых.
- Необычно выраженные кровоподтеки (синяки, пурпура), петехии, кровотечения из десен, носа, метроррагии.
- Головная боль, недавно возникшая или поменявшая свой характер (нередки боли по утрам, настояжить должна головная боль у детей до 3 лет), интенсивная, заставляющая ребенка просыпаться, ассоциированная с рвотой и/или нарушением координации, неврологическими признаками, включая глазные симптомы. Позволяет заподозрить интракраниальные опухоли, возможна при лейкозах.
- Боли в костях и суставах, особенно ночные (характерны для саркомы Юинга, остеосарком и лейкозов).
- Опухолевидные образования мягких тканей головы, шеи и других видимых областей.
- Медиастинальные массы в переднем (чаще тимомы, тератомы, лимфомы), среднем (чаще лимфогранулематоз) или заднем (чаще нейробластома) отделах средостения могут клинически не проявляться или быть причиной охриплости голоса, кашля, стридора, синдрома обструкции верхних дыхательных путей, дисфагии, болей в грудной клетке, синдрома верхней полой вены. Всем детям с длительным необъяснимым наличием таких симптомов/синдромов в качестве скрининга нужно сделать рентгенографию с томографией грудной клетки.
- Абдоминальные массы могут клинически проявляться рецидивирующей болью в животе, рвотой, запором, непроходимостью кишечника. У детей младшего возраста наиболее частые причины – опухоль Вильямса и нейробластома, у старших детей – неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, лейкоз, метастатическое поражение печени, селезенки, мезентериальных и ретроперитонеальных лимфоузлов. Иногда абдоминальные массы хорошо пальпируются, для более точной верификации необходимы визуализирующие методы (рентгенография, ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография).
- Цитопения, лейкоцитоз, бластные клетки, персистенция островоспалительных изменений (СОЭ, СРБ) более 4 нед без явных причин. Увеличение уровней  $\alpha$ -фетопротеина и хорионического гонадотропина характерно для герминогенных опухолей. Эозинофильный лейкоцитоз более характерен для паразитозов и реакций гиперчувствительности, хотя может встречаться при лимфогранулематозе, остром лимфобластном лейкозе и эозинофильном лейкозе.
- Крайне широкий круг паранеопластических синдромов (неврологические расстройства, миопатии, эндокринопатии, нефропатии, разнообразные гематологические синдромы, коагулопатия, энтеропатия, поражение кожи и др.).

**Острый лейкоз** – самое частое онкологическое заболевание у детей, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается в 5 раз чаще остро миелоидного лейкоза. Начальные проявления ОЛЛ включают повышение температуры тела, слабость, бледность, склонность к кровотечениям (см. выше), лимфаденопатию, боли в костях (оссалгии).

Лимфаденопатия встречается у 50% пациентов с ОЛЛ и свидетельствует об экстрамедулярном распространении процесса. Лимфоузлы плотно-резиновой консистенции, но ненапряженные, безболезненные, не от-

Инфекционные причины лимфаденопатии и лимфаденита шейных лимфоузлов [9]			
Клиническая презентация	Этиология		
	Частая	Нечастая	Редкая
Острая двусторонняя	Риновирус	Краснуха	Дифтерия
	Аденовирус	Корь	
	Энтеровирус	Паротит	
	Herpes simplex	Внезапная экзантема (вирусы герпеса – HHV6, HHV7)	
	Стрептококк группы А	Парвовирус В19*	
	Вирус Эпштейна–Барр*,**	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
	ЦМВ*,**	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
Острая односторонняя	Стрептококк группы А	Стрептококк группы В (новорожденные)	<i>Yersinia enterocolitica</i> (иерсениоз)**
	Стафилококк	Туляремия**	<i>Yersinia pestis</i> (чума)*
	Анаэробы	Грамотрицательные бактерии	Сибирская язва*
Подострая/хроническая односторонняя	Болезнь «кошачьей царапины»	Токсоплазмоз*	<i>Nocardia brasiliensis</i>
	Туберкулез**	Актиномикоз	<i>Aspergillosis</i>
	Нетуберкулезные микобактерии		<i>Sporotrichosis</i>
Подострая/хроническая двусторонняя	Вирус Эпштейна–Барр	Туберкулез**	Бруцеллез**
	ЦМВ**	ВИЧ**	Гистоплазмоз **
		Токсоплазмоз *	
		Сифилис**	

\*Возможно формирование подострой/хронической лимфаденопатии; \*\*возможна ассоциация с генерализованной лимфаденопатией.

вечают на терапию антибиотиками. Могут поражаться медиастинальные лимфоузлы, особенно часто у мальчиков-подростков с лейкоцитозом, что создает трудности дифференциальной диагностики с лимфомой. Может быть гепатоспленомегалия.

Оссалгии при лейкозе нередко чрезвычайно интенсивные (ребенок может кричать), боль часто ночная и локализуется вне области суставов в отличие от системного варианта ЮИА, для которого также характерна «утренняя скованность суставов». В 5% случаев поражается центральная нервная система, что проявляется головной болью, ассоциированной с рвотой (см. выше). У мальчиков могут поражаться яички. Большинство детей имеют анемию и/или тромбоцитопению с нормальным или сниженным количеством лейкоцитов, хотя у 20% пациентов наблюдается лейкоцитоз (иногда значительный). В первичной диагностике всегда должно настораживать сочетание ПЛА с цитопенией более чем в одном ростке крови и сочетание ПЛА + гепатоспленомегалия + цитопения. В периферической крови могут обнаруживаться бластные клетки (не всегда), при этом характерен феномен «лейкемического провала» – наличие только бластных и дифференцированных клеток и отсутствие промежуточных форм. Подтверждается диагноз и морфологическая форма ОЛЛ с помощью исследования костного мозга (стерильной пункции/трепанобиопсии) в специальных центрах, имеющих соответствующий опыт и необходимое оборудование.

**Лимфогранулематоз** (болезнь Ходжкина) и **неходжкинские лимфомы** наиболее часто манифестируют увеличением шейных, надключичных и подмышечных лимфоузлов, реже поражаются паховые лимфоузлы.

Для лимфогранулематоза характерно медленное (недели и месяцы) увеличение, тогда как при лимфоме лимфоузлы увеличиваются более быстро (дни и недели). Лимфоузлы плотно-резиновой консистенции, безболезненные, часто размером >2,5–3 см, в начале болезни не связаны с окружающими тканями, далее становятся фиксированными. Пик заболеваемости лимфогранулематозом – подростковый возраст (часто >10 лет, очень редко <5 лет). Левосторонняя или билатеральная локализация поражения надключичных лимфоузлов характерна для поражения селезенки и парааортальных лимфоузлов, тогда как правосторонняя локализация характерна для поражения средостения. У 75% пациентов с лимфогранулематозом рентге-

нологически выявляются медиастинальные массы в среднем отделе средостения, которые могут клинически не проявляться или иметь соответствующую симптоматику (см. выше). Практически всегда медиастинальные лимфаденопатии сопутствует увеличение цервикальных и/или надключичных лимфоузлов. Таким образом, выявление медиастинальных масс без цервикальной и/или надключичной ПЛА делает диагноз лимфогранулематоза маловероятным.

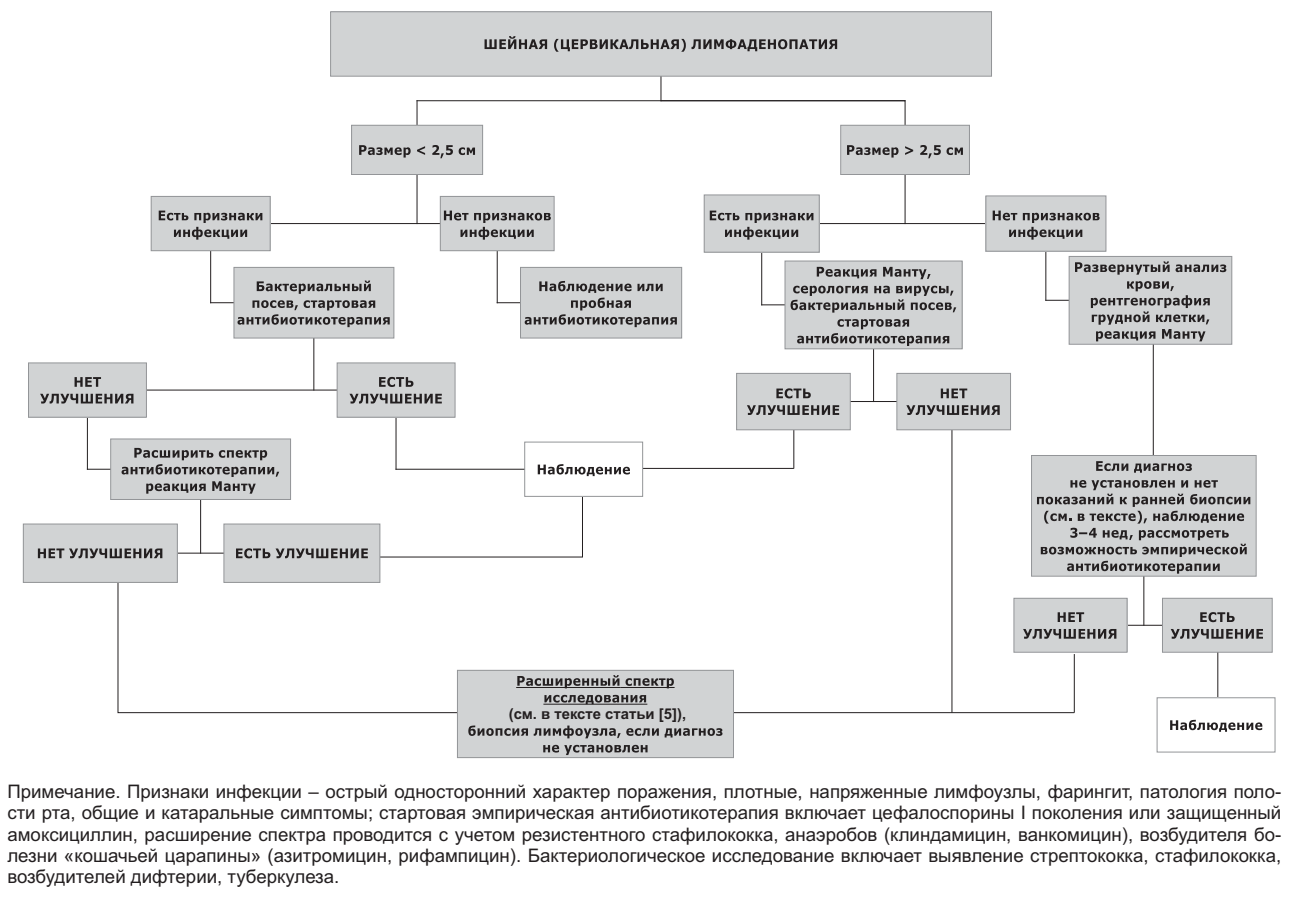
В начале болезни общие симптомы могут отсутствовать, только у 1/3 пациентов кроме ПЛА выявляются «Б-симптомы интоксикации»:

- 1) ночные профузные поты;
- 2) повышение температуры тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления;
- 3) снижение массы тела на 10% за последние 6 мес.

Часто бывает генерализованный кожный зуд. Гепато- и спленомегалия появляются на поздних стадиях болезни. В периферической крови персистируют острофазовые реакции (СОЭ, СРБ), могут увеличиваться уровни лактатдегидрогеназы, гаптоглобина.

И.В.Поддубная и Е.А.Демина [13] отмечают, что неходжкинские лимфомы начинаются с появления одиночного опухолевого узла и распространяются путем лимфогенного и гематогенного метастазирования. Первичный опухолевый очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Клинические проявления определяются расположением опухолевых очагов. Отмечается отчетливая разница в частоте поражения разных органов и тканей: так, поражение медиастинальных лимфатических узлов возникает реже, чем при лимфоме Ходжкина, составляя 15–25%, паренхиматозные легочные поражения встречаются в 3–6% случаев, вовлечение в процесс селезенки составляет 30–40%, печени – 15–50%, костей – 5–15%, желудочно-кишечного тракта – 10–24%, костного мозга – 30–40%. Увеличенные лимфоузлы могут сдавливать сосуды и рядом лежащие органы, обуславливая вторичную симптоматику (синдром верхней полой вены, динамическую кишечную непроходимость, портальную гипертензию, механическую желтуху и т.п.). Неходжкинские лимфомы Вальдейерова кольца клинически проявляются подострым/хроническим увеличением подчелюстных и верхних шейных лимфоузлов, тонзиллярных миндалин (чаще односторонним), нарушением носового дыхания, гнусавостью.

Рис. 1. Диагностический алгоритм при шейной лимфаденопатии [4].



Всем пациентам с малейшим подозрением на лимфогранулематоз/лимфому показан максимально расширенный протокол обследования (см. ниже). Подтверждается диагноз гистологическим и иммуногистохимическим исследованием ткани лимфоузла, полученной с помощью открытой биопсии (резекции).

**Гистиоцитоз** из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X) – редкое хроническое заболевание, которое может протекать в локализованной, моносистемной (поражение кожи, костей и лимфоузлов) и генерализованной (мультисистемной) формах. При локализованной форме наиболее часто поражаются цервикальные лимфоузлы, при мультисистемной – генерализованной ПЛА могут сопутствовать поражение кожи, легких (рентгенологически – диссеминация), печени, селезенки, костного мозга (миелодиспластический синдром – тромбоцитопения, анемия, нейтропения), центральной нервной системы (нейродегенерация), гипопифиза (несахарный диабет), может быть диарея с мальабсорбцией. Диагноз устанавливается гистологическим исследованием пораженных тканей, в том числе лимфоузлов.

**Болезнь Кастлемана** (multicentric Castleman disease) – редкое атипичное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся лихорадкой, потерей веса, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, миалгией, рабдомиолизом, гипоальбуминемией с отеками, иногда ассоциировано с иммунодефицитами, саркомой Капоши. Болезнь связывают с инфицированием вирусом герпеса (HHV-8), возможен ответ на антиретровирусную терапию. Диагностика основана на характерной гистологической картине ткани лимфоузла.

**Другие неинфекционные причины ПЛА**

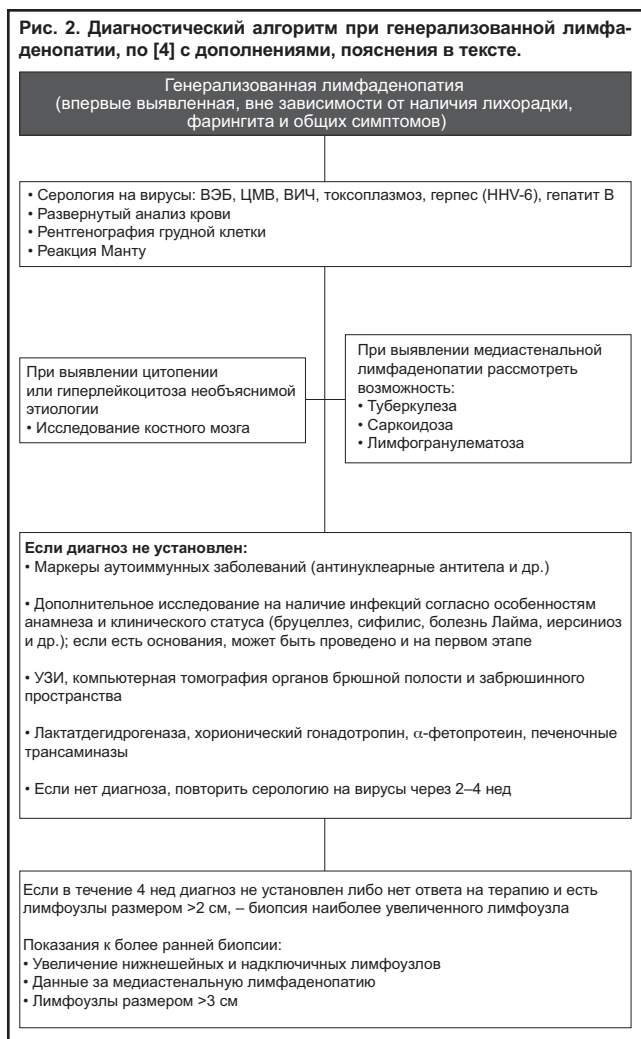
**Лекарственно индуцированная лимфаденопатия**

Локальное или генерализованное увеличение периферических лимфоузлов может возникнуть через

1–2 нед после старта терапии антиконвульсантами (фенитоин, карбамазепин) в сочетании с макулопапулезной сыпью, гепатоспленомегалией, желтухой, анемией, лейкопенией, плазмоцитозом. Другие лекарственные препараты, прием которых может спровоцировать ПЛА, включают атенолол, каптоприл, изониазид, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, сульфаниламиды, аспирин, фенobarбитал, тиреостатики, антималярийные средства, аллопуринол и др. Генерализованное увеличение лимфоузлов нередко выявляется при частом внутривенном использовании наркотических средств.

**Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией (Hemophagocytic lymphohistiocytosis), и синдром активации макрофагов** – патогенетически и клинически близкие состояния, характеризующиеся общим крайне тяжелым состоянием пациента с лихорадкой, сыпью, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, гепатитом, острой печеночной недостаточностью, неврологическими расстройствами (энцефалит, кома), панцитопенией, ДВС-синдромом, полиорганной недостаточностью. Характерны крайне высокие уровни ферритина и триглицеридов, уровни фибриногена и СОЭ снижаются. Смертность составляет 20–40%. Гемофагоцитарный синдром часто развивается у пациентов с иммунодефицитом, но может быть и у детей без нарушений иммунной функции. Считается, что гемофагоцитарный синдром частично генетически детерминирован и может быть ассоциирован с широким кругом инфекций (вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус – ЦМВ, вирусы герпеса, кори, парвовирус, грамотрицательная флора, грибковая инфекция и т.д.). Лечение осуществляется по специально разработанному протоколу – NHL-2004 [14].

Вторичный гемофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов) может развиваться у пациентов с ЮИА (болезнью Стилла), СКВ и другими системными иммуновоспалительными заболеваниями. В плане воз-



возможного формирования синдрома активации макрофагов у таких пациентов насторожить должно наличие длительной непрерывной лихорадки (например, без типичных для болезни Стилла периодов нормализации температуры), низких уровней фибриногена, СОЭ, выраженной панцитопении. Лечение заключается в высоких дозах глюкокортикоидов (4 мг/кг/сут по преднизолону) и переливании свежезамороженной плазмы, возможно использование циклоспорина. При неэффективности используется протокол HLH-2004 [14].

**Первичные (врожденные) иммунодефициты**, которые часто сопровождаются генерализованной лимфаденопатией:

- Хроническая гранулематозная болезнь: группа генетически различных состояний, характеризующихся нарушением фагоцитарной функции нейтрофилов и близкой клинической картиной – тяжёлыми бактериальными и грибковыми заболеваниями, «холодными абсцессами» лимфоузлов, кожи, печени, гнойными артритами, повторными остеомиелитами и формированием гранулём в разных органах (лимфоузлы, лёгкие, печень, глаза, желудок, кишечник). Почти всегда сопровождается выраженной лимфаденопатией, чаще локализованной (цервикальной), реже генерализованной.
- Синдром атаксии-телеангиэктазии: аутосомно-рецессивный тип наследования, у гомозигот развиваются неврологические расстройства (атаксия, патологические движения глаз, окуломоторная апраксия, дизартрия, мышечная дистония и пр.), телеангиэктазии лица и шеи (иногда отсутствуют в дебюте болезни) и рецидивирующие бактериальные инфекции (наиболее часто – лёгочные с формированием бронхоэктазов, интерстициального фиброза).

- Синдром Вискотта–Олдрича: X-сцепленный рецессивный тип наследования, характеризуется тромбоцитопенией с рождения (пурпура, рецидивирующие кровотечения различной локализации), рецидивирующими инфекциями (отит, синусит, пневмония, колит, генерализованные вирусные – ЦМВ, герпес, оппортунистические – пневмоциста, контагиозный моллюск) и экзематозным поражением кожи. У 40–70% пациентов развиваются аутоиммунные заболевания.
- Общий переменный иммунодефицит: группа расстройств иммунитета, затрагивающих функции Т- и В-лимфоцитов и дендритных клеток. Болезнь чаще манифестирует в подростковом и взрослом возрасте. У детей болезнь проявляется отставанием в физическом развитии и повторными вирусными и бактериальными инфекциями респираторного и желудочно-кишечного тракта. Могут формироваться разные аллергические и аутоиммунные заболевания, возможен синдром мальабсорбции. Характерны гипогаммаглобулинемия, низкий уровень иммуноглобулинов (Ig) класса G в сочетании с низким уровнем IgA и/или IgM.
- Синдром Чедиак–Хигаши: аутосомно-рецессивный тип наследования, характеризуется повторными бактериальными инфекциями, альбинизмом, коагулопатией, неврологическими расстройствами. Болезнь имеет так называемую фазу акселерации с генерализованной ПЛА, гепатоспленомегалией и кровотечениями.

**Саркоидоз** – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии с формированием гранулём в разных органах, прежде всего в лимфоузлах и лёгочной ткани. Чаще впервые выявляется у подростков и молодых взрослых обнаружением увеличенных медиастинальных лимфоузлов, что может протекать бессимптомно либо проявляться кашлем, диспноэ, дисфагией, болями в грудной клетке. Рентгенологически выделяют четыре стадии болезни от изолированной медиастинальной лимфаденопатии до распространённого поражения лёгочной паренхимы (вначале диффузные инфильтраты, затем лёгочный фиброз преимущественно верхних отделов лёгких).

Другие проявления включают в себя типичное поражение кожи и глаз, могут быть генерализованная ПЛА, слабость и лихорадка, артралгии/артрит, миозит, неврологические нарушения, возможно образование типичных гранулём в печени, селезенке (гепатоспленомегалия), слюнных, щитовидной и паразитовидных железах. Иногда в дебюте болезни развивается синдром Лефгрена – узловая эритема, артрит и медиастинальная лимфаденопатия. Характерны лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гиперкальциемия, у 75% повышен уровень ангиотензинпревращающего фермента, при поражении печени повышается уровень щелочной фосфатазы.

У детей младшего возраста наиболее частое проявление – генерализованная лимфаденопатия с преимущественным поражением цервикальных лимфоузлов. Лимфоузлы при этом безболезненные, хорошо отграниченные и подвижные. При этом возможны сопутствующие увеит, артрит без поражения лёгких. Диагноз устанавливается гистологическим выявлением неказеозных гранулём в поражённых тканях, в том числе в лимфоузлах.

**Болезнь Кикучи–Фуджимото** (Kikuchi's disease) первоначально была описана у жителей Японии, однако затем выявлена у лиц всех рас вне зависимости от места проживания, в том числе в России [15]. Основными проявлениями являются умеренное повышение температуры в течение 1–4 нед, лимфаденопатия (чаще локализованная, заднешейная, но может быть и генерализованная), макулопапулезная сыпь, артралгии/артриты, гепатоспленомегалия, диарея, лейкопения, анемия. Прогноз благоприятный. Средняя длительность болезни составляет 3 мес, лимфаденопатия редко сохраняется дольше 6 мес. Редкие рецидивирующие

щие случаи могут поддаваться лечению гидроксихлорохином. Диагноз устанавливается на основании данных биопсии лимфатического узла, где обнаруживаются некроз и кариорексис (фрагментация ядра клетки).

**Синдром Дорфмана–Розай** (Rosai–Dorfman) начинается одно- или двусторонним увеличением шейных лимфоузлов с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом, анемией, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией. Далее ПЛА становится генерализованной (у 80% пациентов), заболевание разрешается спонтанно через 6–9 мес. Гистологически в пораженных лимфоузлах находят массивную пролиферацию синусовых гистиоцитов.

Болезни накопления могут сопровождаться генерализованной ПЛА за счет аккумуляции липидов в пораженных тканях. Болезнь Гоше 1-го типа следует заподозрить в случае сочетания гепатоспленомегалии, цитопении, поражения костей (боли, переломы и/или изменения на рентгенограммах костей), что не объясняется другим заболеванием. Другие типы болезни Гоше характеризуются разнообразными неврологическими проявлениями. Сочетание психоневрологических расстройств, гепатоспленомегалии, интерстициального легочного фиброза, тромбоцитопении, поражения кожи характерно для некоторых вариантов болезни Нимана–Пика.

**Гипертиреоз** может быть ассоциирован с генерализованной ПЛА. Другими находками в этом случае будут изменения в щитовидной железе (чаще всего диффузное увеличение), офтальмопатия, тахикардия, повышение АД, недостаток веса при хорошем аппетите, мышечная слабость, раздражительность, тремор, теплые сухие конечности.

**Амиллоидоз.** В редких случаях амилоид может депонироваться исключительно в лимфоузлах без инфильтрации других органов.

## Общий диагностический подход при ПЛА

Приступая к дифференциальной диагностике выявленной у ребенка лимфаденопатии, нужно исходить из следующих кардинальных разделяющих признаков:

- деления ПЛА на локальную и генерализованную формы;
- в случае локализованной ПЛА – деления ее на острую (развивается в течение нескольких дней) и подострую/хроническую (персистирует в течение нескольких недель или месяцев), а также на одно- и двустороннюю (см. таблицу) [5];
- преобладающей частоты встречаемости отдельных нозологических форм как причины лимфаденопатии и наличия анамнестических и клинических признаков, позволяющих предположить определенное заболевание.

Подробное описание причин локализованной и генерализованной ПЛА было представлено ранее [5, 6]. Общий алгоритм диагностики локализованной цервикальной и генерализованной ПЛА отображен на рис. 1 и 2 соответственно.

Во всех случаях в первую очередь необходимо исключить инфекционное заболевание, особенно требующее urgentной целенаправленной терапии (это касается в основном бактериальных возбудителей).

В случае цервикальной ПЛА неясной этиологии с размером лимфоузла >2,5 см или генерализованной ПЛА необходимым минимум диагностических мероприятий, позволяющий диагностировать или предположить большую часть этиологических причин лимфаденопатии, включает в себя:

- тестирование на наличие основных инфекций (вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ, возбудитель токсоплазмоза, ВИЧ, вирусы герпеса – HHV-6, гепатита В, по показаниям – стрептококк и возбудитель болезни «кошачьей царапины»);

- развернутый анализ крови;
- рентгенографию грудной клетки;
- реакцию Манту.

В случае необходимости проводится эмпирическая антибиотикотерапия [5]. При отсутствии диагноза последовательно исключаются более редкие инфекционные [5, 6] и описанные выше неинфекционные причины ПЛА.

Если в течение 4 нед диагноз остается неустановленным или лечение предполагаемого заболевания неэффективно (т.е. ПЛА не имеет тенденции к разрешению или прогрессирует, несмотря на лечение) – необходимо рассмотреть вопрос о биопсии наиболее увеличенного лимфоузла. В отдельных случаях вопрос о биопсии нужно рассмотреть в более ранние сроки [5]. Особенно внимательно нужно отнестись к пациентам с нижнeshейной и надключичной ПЛА и при наличии лимфоузла размером >3 см. Всегда должно настораживать сочетание периферической и медиастинальной/мезентериальной лимфаденопатии. Хотелось бы напомнить, что терапию глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не следует назначать, если диагноз остается не вполне ясным и в дальнейшем может предполагаться биопсия лимфоузла или исследование костного мозга.

Таким образом, дифференциальная диагностика увеличения периферических лимфоузлов – сложная и ответственная задача, решению которой, как хотелось бы надеяться, поможет настоящая публикация.

#### Литература

1. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема. *Лечащий врач*. 1998 (3): 49–52.
2. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatrics in review. American Academy of Pediatrics* 2008; 29 (2): 53–60.
3. Самочатова Е.В. Лимфаденопатия и спленомегалия у детей. В кн.: *Лекции по педиатрии. Гематология*. Под ред. В.Ф.Демина, С.О.Ключникова, А.Г.Румянцева, С.А.Румянцева. Т. 8. М.: Медпрактика, 2008; с. 312–8.
4. McClain KL, Fletcher RH. Approach to the child with peripheral lymphadenopathy. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy>.
5. Тереценко С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть 1. Общие сведения. Локальная лимфаденопатия. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*. 2011; 3.
6. Тереценко С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть 2. Генерализованная лимфаденопатия. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*. 2011; 4.
7. Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. «Adolescent-onset Still's disease»: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (3): 427–30.
8. Biner B, Acinas B, Karasaliboglu S, Vatansever U. Systemic lupus erythematosus presenting with generalized lymphadenopathy: a case report. *Turk J Pediatr* 2001; 43 (1): 94–6.
9. Swanson DS. Diagnostic approach to and initial treatment of cervical lymphadenitis in children. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PEDS/6061>.
10. Тереценко С.Ю. Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии. *Педиатр. фармакология*. 2009; 6 (2): 58–66.
11. Splinter A, Min S, Balkian A, Quinn JJ. Pediatric anaplastic large cell lymphoma presenting as generalized lymphadenopathy. *Oncology* 2010; 24 (10): 954–6, 958.
12. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Эпидемиология заболеваний крови. Лимфаденопатии и лимфадениты. В кн.: *Педиатрия: Национальное руководство* (Под ред. акад. А.А.Баранова). В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 329–31.
13. Поддубная И.В., Демина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом. *Практ. онкология*. 2004; 5 (3): 176–84.
14. Henter JJ, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (2): 124–31.
15. Никифорова Н.В., Шолохова Е.Н., Павловская А.И. и др. Двухлетнее наблюдение болезни Кикучи–Фудзимото (некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита). *Терапевт. арх.* 2007; 6: 72–4.