

# 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 верхнешейных лимфоузлов чаще всего вызвано инфекционными причинами, тогда как пальпируемые нижнешейные 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 гипертерmia, 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 ограниченные 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 каменистой 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 иммунновоспалительные 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 иммунновоспалительные (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, половозрастных 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 гепатосplenомегалия. 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 артриты), 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 перикардиального выпота (серозиты). На высоте лихорадки может быть умеренная протеинурия, 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, антинуклеарные антитела (АНА) отсутствуют. Поскольку сочетание лихорадки, сыпи, артрита/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 (эритеему «по типу бабочки», дискоидную кожную волчанку, фотосенсибилизацию), язвенное поражение слизистых, артриты, гепатосplenомегалию, 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-антителу.

**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, гепатосplenомегалией. ПЛА может быть и при других системных васкулитах, включая синдром Черджа–Страсса (Churg–Strauss), развивающийся у детей с бронхиальной астмой. Редкая у детей болезнь Шегрена характеризуется поражением глаз, слизистых («сухой синдром»), слюнных желез, артритами/артритом, лимфаденопатией, гепатосplenомегалией. 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, пурпур), петехии, кровотечения из десен, носа, метроррагии.
- Головная боль, недавно возникшая или поменявшая свой характер (нередки боли по утрам, насторожить 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 тимома, тератома, лимфома), 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 Вильмса и нейробластома, у старших детей – неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, лейкоз, метастатическое поражение печени, селезенки, мезентерических 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, персистирование 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 острого 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 экстрамедуллярном 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 B19*                                   |  |
|   | Вирус Эпштейна–Барр*, **     | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                      |  |
|   | ЦМВ*, **                     | <i>Chlamydophila 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 диагностике с лимфомой. Может быть гепатосplenомегалия.

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 настороживать сочетание ПЛА с цитопенией более чем в одном ростке крови и сочетание ПЛА + гепатосplenомегалия + 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 (стернальной пункции/трепанобиопсии) в специальных центрах, имеющих соответствующий опыт и необходимое оборудование.

**Лимфогранулематоз** (болезнь Ходжкина) и **недхоккинские 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 медиастинальной лимфаденопатии сопутствует увеличение цервикальных и/или надключичных лимфоузлов. Таким образом, выявление медиастинальных масс без цервикальной и/или надключичной ПЛА делает диагноз лимфогранулематоза маловероятным.

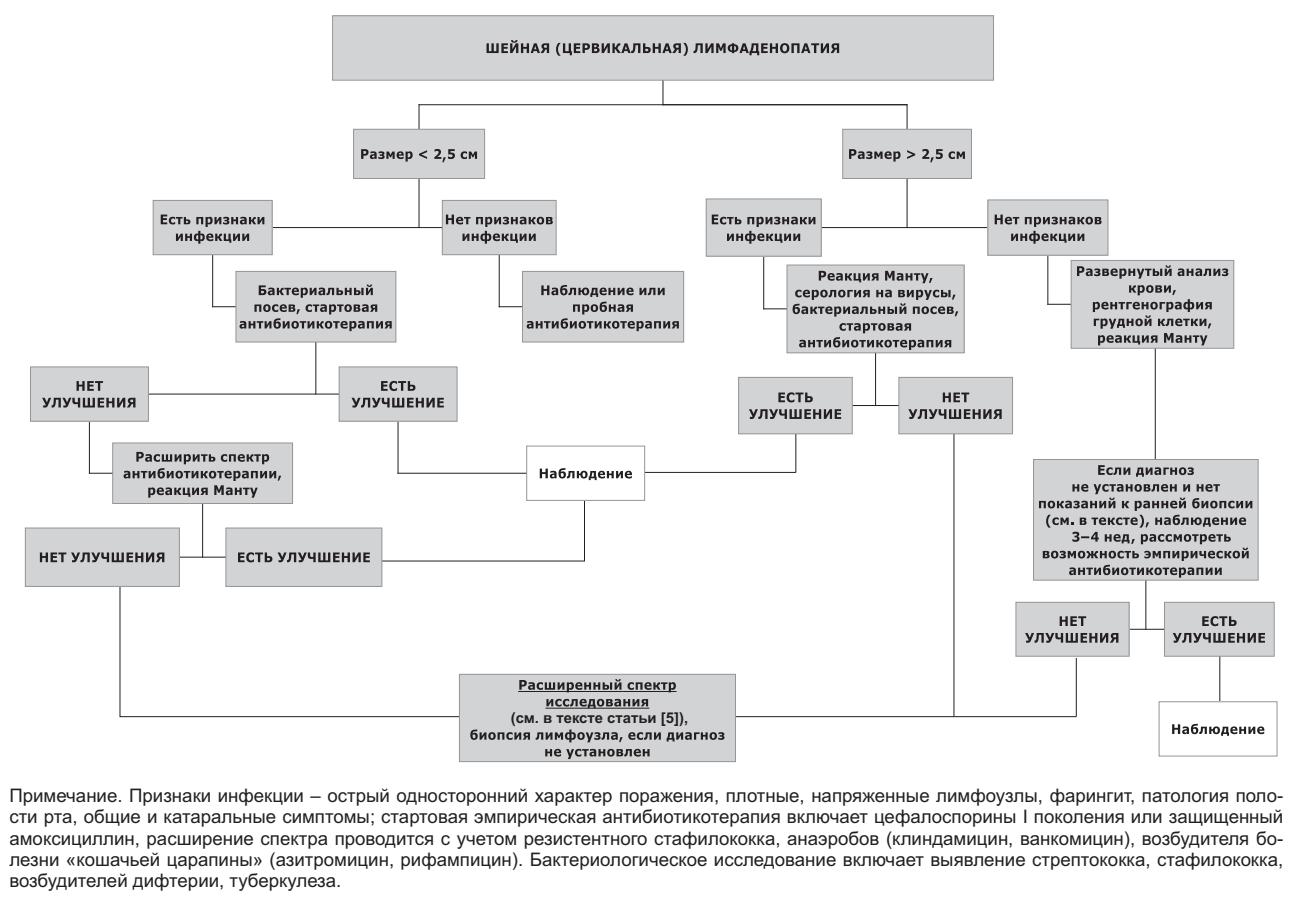
В начале болезни общие симптомы могут отсутствовать, только у 1/3 пациентов кроме ПЛА выявляются «Б-симптомы интоксикации»:

- 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. Гепатосplenомегалия появляются на поздних стадиях болезни. В периферической крови персистируют острофазовые реакции (СОЭ, СРБ), могут увеличиваться уровни лактатдегидрогеназы, гемоглобина.

И.В.Поддубная и Е.А.Демина [13] отмечают, что недхоккинские 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 (экстронодальное 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, обусловливая вторичную симптоматику (синдром верхней полой вены, динамическую кишечную непроходимость, портальную гипертензию, механическую желтуху и т.п.). Недхоккинские лимфомы Вальдайерова 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, полученного 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 ГЛА могут сопутствовать поражение кожи, легких (рентгенологически – диссеминация), печени, селезенки, костного мозга (миелодиспластический синдром – тромбоцитопения, анемия, нейтропения), центральной нервной системы (нейродегенерация), гипофиза (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

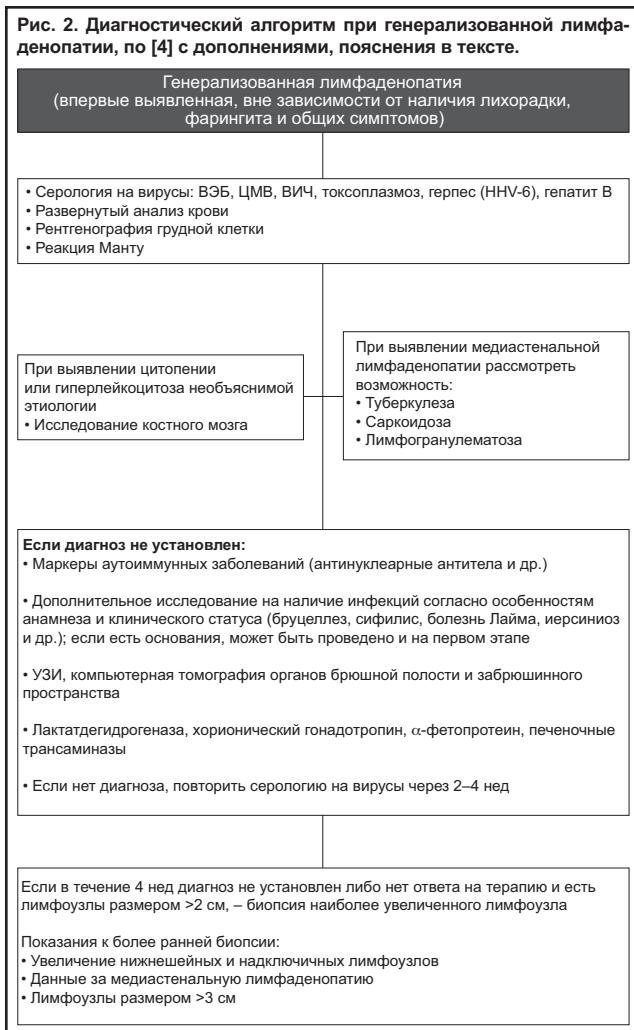
##### Лекарственно индуцированная лимфаденопатия

Локальное или генерализованное увеличение периферических лимфоузлов может возникнуть через

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

**Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекциями (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 – HLH-2004 [14].

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



можного 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 НЛН-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 – тяжелыми бактериальными и грибковыми заболеваниями, «холодными абсцессами» лимфоузлов, кожи, печени, гнойными артритами, повторными остеомиелитами и формированием гранулем в разных органах (лимфоузлы, легкие, 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 – легочные с формированием бронхоэктазов, интерстициального фиброза).

- Синдром Вискотта–Олдрича: X-сцепленный рецессивный тип наследования, характеризуется тромбоцитопенией с рождения (пурпур, рецидивирующие кровотечения различной локализации), рецидивирующими инфекциями (отит, синусит, пневмония, колит, генерализованные вирусные – ЦМВ, герпес, оппортунистические – пневмоцистоз, контагиозный моллюск) и экзематозным поражением кожи. У 40–70% пациентов развиваются аутоиммунные заболевания.

- Общий вариабельный 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 гастроинтестинального 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, гепатосplenомегалией и кровотечениями.

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

Другие проявления включают в себя типичное поражение кожи и глаз, могут быть генерализованная ПЛА, слабость и лихорадка, артрит/артралгия, миозит, неврологические нарушения, возможно образование типичных гранулем в печени, селезенке (гепатосplenомегалия), слюнных, щитовидной и паратиroidидных железах. Иногда в дебюте болезни развивается синдром Леффрена – узловатая эритема, артрит и медиастинальная лимфаденопатия. Характерны лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гиперкальциурия, 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 отграничены и подвижные. При этом возможны сопутствующие увеит, артрит без поражения легких. Диагноз устанавливается гистологическим выявлением неказеозных гранулем в пораженных тканях, в том числе в лимфоузлах.

**Болезнь Кикuchi–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, артрит/артралгия/артропатии, гепатосplenомегалия, диарея, лейкопения, анемия. Прогноз благоприятный. Средняя длительность болезни составляет 3 мес, лимфаденопатия редко сохраняется дольше 6 мес. Редкие рецидивирую-

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

**Синдром Дорфмана-Розаи** (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 гепатосplenомегалии, 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, гепатосplenомегалии, 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, трепор, теплые сухие конечности.

**Амилоидоз.** 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 ургентной целенаправленной терапии (это касается в основном бактериальных возбудителей).

В случае цервикальной ПЛА неясной этиологии с размером лимфоузла >2,5 см или генерализованной ПЛА необходимый 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 нижнешейной и надключичной ПЛА и при наличии лимфоузла размером  $>3$  см. Всегда должно настороживать 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 АГ, 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://wwwup2date.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy>.
5. Терещенко С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть 1. Общие сведения. Локальная лимфаденопатия. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*. 2011; 3.
6. Терещенко 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, Acunas B, Karasalihoglu 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://wwwup2date.com/contents/topic.do?topicKey=PEDS/6061>.
10. Терещенко 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, Balkan A, Quinn J. 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 JL, 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 Кикушки–Фуджимото (некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита). *Терапевт. арх.* 2007; 6: 72–4.

————— \* —————