

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО
ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Рабочая группа:

Меликян А.Л., Ковригина А.М., Никитин Е.А.

ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

Эксперты:

Поддубная И.В.¹, Тумян Г.С.², Грицаев С.В.³, Давыдкин И.Л.⁴, Шатохин Ю.В.⁵, Звонков Е.Е.⁶, Кравченко С.К.⁶, Полевиченко Е.В.⁷, Поспелова Т.И.⁸

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г.Москва

² ФГБУ «Онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина» РАМН, г.Москва

³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-Петербург

⁴ НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский
государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

⁵ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г.Ростов

⁶ ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

⁷ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г.Москва

⁸ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г.Новосибирск

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании Профильной
комиссии (ноябрь 2013г)

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Основные понятия, используемые в рекомендациях	8
Основные принципы рекомендаций	10
АЛГОРИТМ ДОБИОПСИЙНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЯХ	12
Значение клинических признаков при лимфаденопатии	14
Методы обследования больных с лимфаденопатией	15
Эпидемиологические данные, профессиональные факторы, важные в диагностике лимфаденопатий	16
Лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфатических узлов	17
Географическое распространение основных эндемичных инфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией	18
АЛГОРИТМ ДОБИОПСИЙНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЯХ	18
СИНДРОМЫ, ВАЖНЫЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ	19
Клинические варианты инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Бар, на основании серологических данных	20
Наиболее частые причины неопухолевой лимфаденопатии, встречающиеся в практике гематолога, методы их диагностики	22
Группы периферических лимфатических узлов, зоны дренирования и дифференциальный диагноз по локализациям	23
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ	25
Показания к биопсии	25
Показания к повторной биопсии	25
Выбор лимфатического узла для биопсии	26
Организация процесса биопсии	26
Пункция лимфатического узла	27
Значение дополнительных исследований	27
Вопрос назначения антибиотиков	27
ПОСЛЕБИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОПУХОЛЕВЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ	28
Гистологические варианты неопухолевых лимфаденопатий	29
Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий	33
Перечень заболеваний, протекающих с лимфаденопатией	34
Показатели качества диагностики лимфаденопатий	37
ЛИТЕРАТУРА	37

МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровни доказательств	Описание
I	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
II	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания, или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
III	Хорошо проведенные исследования «случай-контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи Исследования «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
IV	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
V	Мнение экспертов

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияло на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции, и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции, и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции, и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2++

D	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательствах из исследований, оцененных как 2+
---	--

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций неоднократно представлялись и обсуждались на научных гематологических конференциях и заседаниях Рабочей группы по Хроническому миелолейкозу и другим миелопролиферативным заболеваниям Национального гематологического общества.

Получены комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторским коллективом. При необходимости проводилось внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема дифференциального диагноза лимфаденопатий имеет большое значение для врачей многих специальностей, включая гематологов, онкологов, терапевтов, педиатров, хирургов, инфекционистов. К кому обратится больной с увеличенными лимфатическими узлами – вопрос случая, особенно если учесть, что к увеличению лимфатических узлов приводит множество причин. Задача гематолога и любого врача, обследующего больного с лимфаденопатией – поставить нозологический диагноз. Если врач придерживается позиции «исключить свое», он обречен на частые ошибки. При таком подходе резко сужается диагностический кругозор. Приступая к диагностическому поиску, следует быть готовым к любому заболеванию [1,2,3,4, 5,6] (II А).

Основная проблема диагностики лимфаденопатий состоит, прежде всего, в сходстве клинической картины опухолевых и неопухолевых лимфаденопатий. Лимфадениты и реактивные гиперплазии лимфатических узлов являются важной составляющей синдрома «лимфаденопатии» и занимают большое место в работе гематолога и онколога. По данным исследования в Гематологическом научном центре Минздрава РФ неопухолевые лимфаденопатии составляют 30% среди первичных обращений к гематологу по поводу увеличенных лимфатических узлов [5] (III А).

Результаты исследования 1000 больных с неопухолевыми лимфаденопатиями показали, что нозологический диагноз устанавливается всего в 50% случаев. Частота выполнения биопсий у больных с неопухолевыми лимфаденопатиями составила 46%. При этом только у трети подвергнутых биопсии больных с неопухолевыми лимфаденопатиями она имела решающее значение в постановке диагноза. В остальных случаях морфологическое исследование биопсированного лимфатического узла может констатировать только отсутствие опухоли, но не диагноз. Полученные данные показали, что спектры этиологической структуры при локальной и генерализованной лимфаденопатиях радикально отличаются. При локальной лимфаденопатии соотношение опухоль/не опухоль составляет 1:1 (48% и 52% соответственно), при генерализованной лимфаденопатии у 90% больных выявляется опухоль, и только 10% - неопухолевая лимфаденопатия. В 10% случаев с исходным диагнозом «неопухолевая лимфаденопатия» при повторной биопсии диагностируются опухоли или неклассифицируемая редкая патология. В части диагностически трудных случаев, пограничных состояний, атипично протекающих лимфопролиферативных процессов разграничить лимфатическую опухоль и реактивный процесс не всегда удается (III А).

Рекомендации основаны на многолетнем опыте работы ГНЦ [5], а также анализе литературы отечественных [2,3,6,7] и зарубежных авторов [10,11,12,13,14], посвященной алгоритмам диагностики лимфаденопатий. Увеличение лимфатических узлов – симптом, вызывающий серьезные

опасения и тревогу у большинства больных. Нам кажется уместным объяснять пациентам возможные причины лимфаденопатии, ход диагностического поиска. Решение о временном отказе от биопсии обычно вызывает много вопросов. Необходимо объяснять пациентам, почему мы придерживаемся выжидательной тактики. Однако, воздерживаясь от биопсии необходимо продолжать активное наблюдение, поскольку при многих вариантах лимфом лимфатические узлы могут временно уменьшаться в размере. При проведении биопсии и учете характера изменений в лимфатических узлах, указание доминирующего гистологического признака может повысить диагностическую эффективность, поскольку биопсия не является конечным этапом диагностического поиска при неопухолевых лимфаденопатиях. Важным фактором, позволяющим повысить эффективность диагностики, является тщательность обследования больного перед биопсией, это приводит к уменьшению числа ненужных биопсий. С другой стороны, важнейшим аспектом диагностики лимфаденопатий является раннее выявление опухолей.

Основные понятия, используемые в рекомендациях.

Лимфаденопатия (ЛАП) – увеличение лимфатических узлов любой природы. Термин носит исключительно обобщающий характер. Понятие «лимфаденопатия» употребляется:

- при обсуждении дифференциального диагноза
- для обозначения случаев, когда диагноз по разным причинам так и не был установлен.

Лимфаденит – увеличение лимфатического узла, обусловленное воспалительной реакцией непосредственно в ткани узла. При этом воспалительная реакция вызвана тем, что возбудитель или иные субстанции попадают непосредственно в лимфатический узел. Лимфаденит отличается от увеличения лимфатического узла, обусловленного реакцией на удаленный очаг локальной инфекции, на генерализованную инфекцию или аутоиммунный/иммунный процесс. Характер воспаления и гистологических изменений в лимфатическом узле может быть разным.

Реактивная гиперплазия лимфатического узла – увеличение лимфатического узла, обусловленное иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию, аутоиммунные процессы. Клинически, до биопсии, провести границу между лимфаденитом и реактивной гиперплазией лимфатического узла невозможно у большинства больных. Увеличение лимфатических узлов до биопсии можно трактовать как лимфаденит в следующих случаях:

- четкая ассоциация увеличенных лимфатических узлов с первичным очагом воспаления, с расположением в одной или смежных анатомических областях;
- наличие отчетливых признаков локального воспаления: покраснение кожи над лимфатическим узлом, спаянность

лимфатического узла с кожей или подкожной клетчаткой, флюктуация, образование свища;

- увеличение лимфатических узлов в контексте инфекционного заболевания, когда диагноз установлен исходя из других доминирующих признаков.

В других случаях логично употребление термина «увеличение лимфатических узлов» или «лимфаденопатия», что подчеркивает неясность патологического процесса.

Принципиальное значение имеет разделение лимфаденопатий на **локальные** и **генерализованные**. При неопухолевых лимфаденопатиях уместно также выделить понятие «**регионарная лимфаденопатия**», под которой понимается увеличение одной или нескольких смежных групп лимфатических узлов при наличии фиксированного очага проникновения инфекта. **Локальная лимфаденопатия** – это увеличение строго одной группы лимфатических узлов или нескольких групп, расположенных в одной или двух смежных анатомических областях (наличие первичного очага не обязательно). Под **генерализованной лимфаденопатией** понимается увеличение лимфатических узлов в двух или более несмежных зонах. Например, увеличение лимфатических узлов в шейной и подмышечной области с одной стороны при наличии очага на руке будет регионарной лимфаденопатией. То же самое касается увеличения шейных лимфатических узлов с двух сторон у больного с тонзиллитом или увеличения подколенных и паховых лимфатических узлов при инфекции стопы. Это касается ситуаций, когда в регионарной зоне имеется очаг инфекции или известно место ее проникновения в организм, а также, когда лимфаденопатия укладывается в клиническую картину инфекционного или другого заболевания, где она не является доминирующим признаком. В связи с этим важно осмотреть больного и тщательно изучить области, прилегающие к увеличенным лимфатическим узлам, обращая внимание на участки поражения кожи (травматизация, укусы насекомых и т.д.), которые имели место ранее, чем проявилась лимфаденопатия.

Исходя из природы увеличения лимфатических узлов, выделяются **опухолевые** и **неопухолевые** формы ЛАП. По давности процесса ЛАП можно разделить на **непродолжительную** (менее 2 месяца), **затяжную** (более 2 месяца), по течению – **острую, хроническую** и **рецидивирующую**. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов необходимо отметить следующие их характеристики: размер, болезненность, консистенция, спаянность, локализация (Ш А).

Размер. Вопрос нормы применительно к лимфатическим узлам имеет относительное значение: нормальные размеры и локализация зависят от возраста, географического региона, профессии и других факторов. Пальпируемые лимфатические узлы выявляются чаще у детей и подростков, чем у взрослых, поскольку в детском возрасте происходят многочисленные контакты с «новыми» возбудителями. У взрослых лимфатические узлы размером до 1,0-1,5 см считаются нормальными.

Болезненность. Болевой синдром обычно возникает вследствие воспалительного процесса или нагноения, но он может вызываться кровоизлиянием в ткань лимфатического узла и некрозом. Наличие или отсутствие болезненности совершенно не позволяет исключить опухоль.

Консистенция. Каменная плотность лимфатического узла – признак рака, метастазировавшего в лимфатический узел. Плотные лимфатические узлы характерны для лимфатических опухолей. Более мягкие лимфатические узлы – признак инфекционного воспалительного процесса. В лимфатических узлах с нагноением может выявляться флюктуация.

Спаянность. К спаянности могут приводить как неопухоловые процессы (туберкулез, саркоидоз, паховая лимфогранулема), так и опухоли.

Локализация. Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях поражения чаще связано с определенными болезнями (III A).

Однако, основное правило, которым следует руководствоваться в дифференциальной диагностике лимфаденопатий и решении вопроса о биопсии состоит в том, что ни одного абсолютного дифференциально-диагностического признака нет.

Основные принципы рекомендаций:

- При первичном осмотре необходимо констатировать локальную или генерализованную лимфаденопатию.
- Биопсия по показаниям может быть выполнена на любом этапе диагностического поиска.
- Биопсия не является конечным этапом диагностического поиска, если она установила неопухоловую природу лимфаденопатии.

Обследование больных подразделяется на три этапа:

- Опрос и осмотр больного с уточнением эпидемиологической ситуации в месте проживания и работы (учебы) больного, возможной причины увеличения лимфатических узлов;
- клиническое обследование
- ревизия полученных данных

Каждый из этапов приводит к одному из перечисленных результатов (III A).

Результаты опроса и осмотра:

1. Заподозрено заболевание, для подтверждения которого требуется специфическое исследование
2. Намечен план диагностического поиска для исключения нескольких заболеваний
3. Диагностической гипотезы или концепции не возникло

После проведения обследования могут быть сделаны следующие выводы:

- диагноз установлен
- для подтверждения диагноза требуются дополнительные обследования
- диагноз не установлен

В случае если диагноз после обследования не установлен, выполняется ревизия полученных данных. Организация процесса диагностики лимфаденопатий представлена на рисунке 1 (II А).

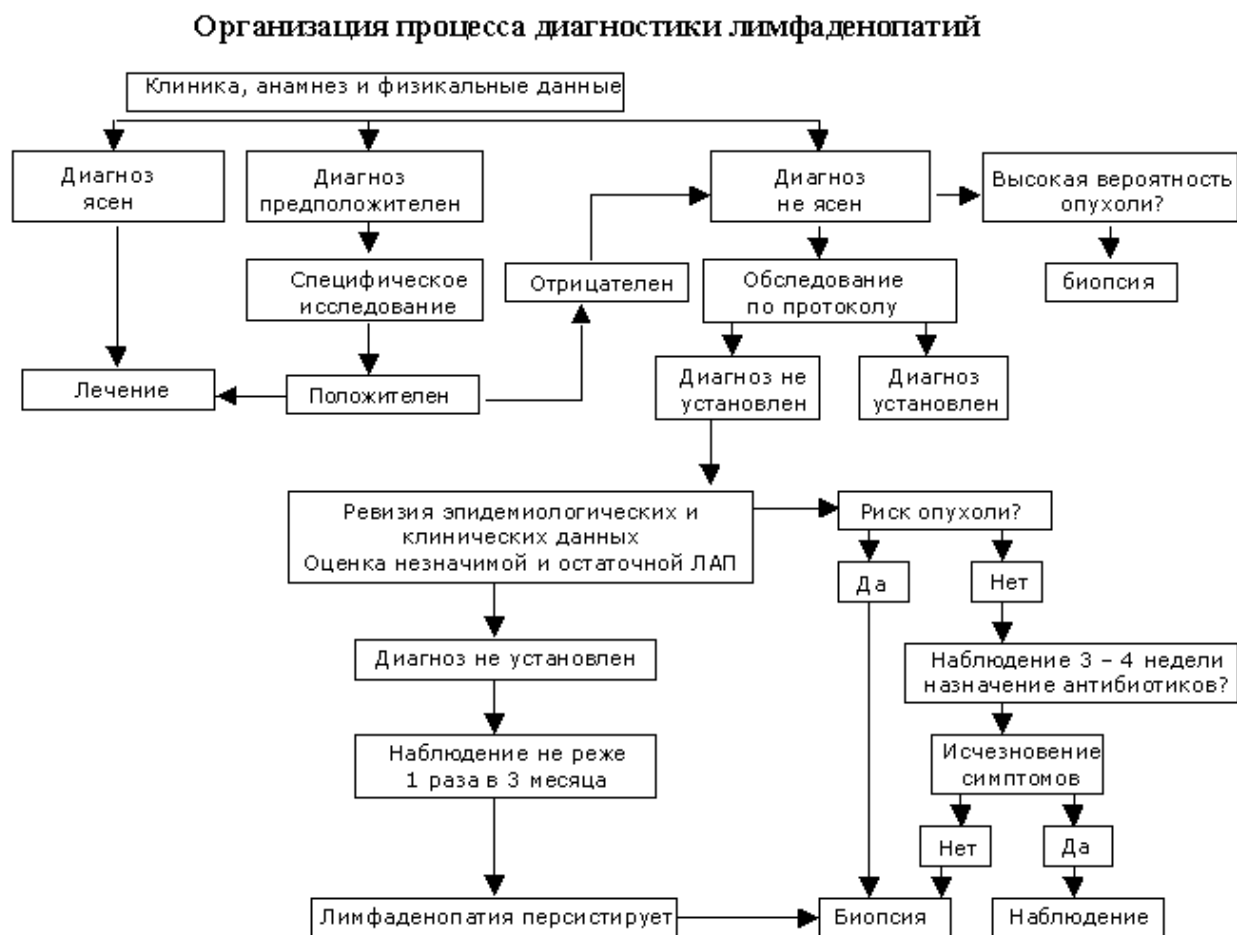


Рисунок 1. Организация процесса диагностики лимфаденопатий.

АЛГОРИТМ ДОБИОПСИЙНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЯХ.

Локальная лимфаденопатия может быть констатирована только после всестороннего осмотра больного. Даже если, по мнению пациента, проблема носит локальный характер, необходимо обязательно осмотреть все группы лимфатических узлов (V D).

1 этап. Первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее .

1) Есть ли клиника острого инфекционного заболевания? (Ш В).

2) Оценить локальные признаки воспаления. Нет ли очага в зоне дренирования лимфатического узла, в том числе:

- локальные инфекционные процессы, в т.ч. стоматогенные, ЛОР-патология,

воспалительные изменения глаз (окулогландулярный синдром).

- Высыпания и образования на коже
- опухоли
- укусы, царапины
- имплантат
- недавние операции

3) Необходимо убедиться, что локальное образование является лимфатическим узлом (ШВ).

В шейной области за лимфатические узлы часто принимаются:

- боковые и срединные кисты шеи,
- заболевания слюнных желез,
- извитость (кинкинг - синдром) и аневризмы сонных артерий (при пальпации

выявляется пульсация)

- последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудиноключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и

уплотнения ее части,

- меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра - ортопедическая аномалия, как

правило, двусторонняя).

- уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров.

- липомы;

Чаще всего шейные лимфатические узлы путают с боковыми кистами шеи. Несолитарность объемного образования и наличие одновременно других воспалительных заболеваний в регионарной зоне приводит к нередкой ошибочной диагностике лимфаденита. Нередко этим больным с диагностической целью назначается биопсия предполагаемого увеличенного лимфатического узла. Такая тактика неверна. Удаление кисты представляет

собой отдельную операцию, существенно отличающуюся от биопсии лимфатического узла. Неверное проведение операции приводит к рецидивам кисты. Рецидивы, безусловно, возможны и при правильном проведении операции, однако вероятность рецидива при этом существенно ниже.

В диагностике боковой кисты шеи имеет значение типичная локализация (внутренняя поверхность кивательной мышцы, средняя треть с одной стороны).

Дифференциальный диагноз одностороннего объемного образования в области шеи типичной локализации требует обязательного ультразвукового исследования.

Меганофиз VII шейного позвонка представляет собой плотное и неподвижное образование, диагностируется при ультразвуковом и рентгенологическом исследовании.

В подмышечной области за лимфатические узлы часто принимается:

- добавочная доля молочной железы
- гидраденит
- привычный вывих плечевого сустава.

Диагноз добавочной доли молочной железы ставится по консистенции образования, напоминающей молочную железу, и наличием связи увеличения размеров, болезненности образования с менструальным циклом и с помощью ультразвукового исследования.

Гидраденит в отличие от лимфатического узла располагается поверхностно. Такие случаи диагностируются с помощью ультразвукового исследования.

Привычный вывих диагностируется следующим образом: при поднятии руки у пациента появляется образование, которое имеет костную плотность. При опускании руки образование исчезает.

4) Оценить вероятность опухоли.

При подозрении на опухоль необходимо немедленно делать биопсию (Ш В).

5) Оценить другие клинические признаки.

Если после осмотра диагноз высоко предположителен, могут потребоваться специфические исследования (Ш В).

Необходимо помнить, что у одного больного может быть сочетание двух заболеваний! (Ш А).

Кроме того, у многих пациентов с опухолями поводом для обращения к врачу является именно инфекционное заболевание (Ш А).

В таблице 3 приводятся основные клинические признаки заболеваний, сопровождающихся ЛАП (Ш А).

Таблица 3.

Значение клинических признаков при лимфаденопатии.

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	инфекционный мононуклеоз лимфатические опухоли острые и хронические лейкозы ревматоидный артрит системная красная волчанка хронический гепатит с системными проявлениями саркоидоз Сепсис
Кожные проявления	инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусная инфекция ревматоидный артрит системная красная волчанка саркоидоз лимфатические опухоли сывороточная болезнь риккетсиозы боррелиоз туляремия и др. инфекции ВИЧ-инфекция сифилис лейшманиоз
Увеит Хориоретинит Конъюнктивит	саркоидоз токсоплазмоз болезнь кошачьей царапины, туляремия герпесвирусные инфекции сифилис
Поражение легких и плевры	саркоидоз туберкулез рак легкого системная красная волчанка герпесвирусные инфекции лимфатические опухоли острые и хронические лейкозы
Суставной синдром	ревматоидный артрит системная красная волчанка саркоидоз сывороточная болезнь хронический вирусный гепатит ВИЧ-инфекция бруцеллез иерсиниоз
Лихорадка, резистентная к антибиотикам	инфекционный мононуклеоз лимфатические опухоли ревматоидный артрит системная красная волчанка сепсис (включая бактериальный эндокардит) ВИЧ-инфекция туберкулез, лейшманиоз

II этап. Обследование.

План обследования больных зависит от предположений, возникших после осмотра.

Ряд общеклинических методов обследования должен быть назначен всем пациентам!

Эти исследования отнесены в группу *облигатных* методов. В случае если на этапе первичного осмотра, либо при анализе результатов облигатных методов, возникает специфическая гипотеза, необходимо назначать дополнительные, *факультативные* методы обследования (таблица 4) (III A).

Таблица 4.

Методы обследования больных с лимфаденопатией.

<i>Облигатные</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Общий анализ крови, общий анализ мочи • ВИЧ, сифилис, гепатиты • Рентгенография или КТ грудной клетки • УЗИ органов брюшной полости
<i>Факультативные</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Исследования на герпесвирусы: CMV, EBV, вирус простого герпеса 1,2 и др . • Серологическая диагностика токсоплазмоза, бартонеллеза (болезнь кошачьей царапины), бруцеллеза, риккетсиозов, боррелиоза и др. инфекционных заболеваний • Развернутый биохимический анализ крови • Проба Манту, количественный ИФА на противотуберкулезные антитела • Специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита • Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи • УЗИ лимфатических узлов с доплерографией • Биопсия лимфатического узла и/или экстранодального очага поражения с гистологическим, цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованиями. • Направление на консультацию к специалисту

III этап. Ревизия данных

На этом этапе необходимо провести анализ анамнестических и эпидемиологических данных, оценить значимость лимфаденопатии, решить вопрос о проведении биопсии и/или динамического наблюдения.

1) ревизия анамнестических и эпидемиологических данных.

Минорные или кажущиеся незначительными анамнестические данные часто помогают направить диагностический поиск в правильное русло, особенно при наличии инфекционных заболеваний. Кроме того, лимфаденопатия часто объясняется каким-то перенесенным процессом. Очень распространенной является клиническая ситуация, при которой лимфатические узлы остаются увеличенными после затихания местного инфекционного процесса в срок от нескольких дней до 2 месяцев, т.е. процесс регрессии лимфатического узла запаздывает по отношению к регрессии процесса в локальном очаге.

Лимфаденопатия может объясняться рецидивирующими инфекциями, особенно часто в полости рта и носоглотки. Распространенной является затяжная лимфаденопатия после активации EBV-инфекции.

Лимфаденопатия может быть связана с образом жизни больного, родом занятий, путешествием, профессией, географическими факторами, контактом с животными, применением лекарственных препаратов, особенно **антиконвульсантов (противосудорожных препаратов)**.

Основные эпидемиологические данные, способные подсказать направление диагностического поиска, перечислены в таблицах 5 и 6. Целый ряд риккетсиозов сопровождается лимфаденопатией и передается с укусами клещей. Эти заболевания проявляются однотипной клиникой и носят эндемичный характер. Типичные районы высокой заболеваемости указаны в таблице 7.

2) Оценка значимости лимфаденопатии. Она определяется по размерам лимфатических узлов и давности лимфаденопатии, а также по наличию других симптомов (V D).

3) Решение вопроса о проведении биопсии.

Необходимость в биопсии может быть очевидна при первичном осмотре. В таких случаях ее следует назначать сразу. Если необходимость в биопсии не очевидна, вопрос решается по совокупности признаков, иногда после динамического наблюдения. Кроме экстренных ситуаций, пациент должен быть исследован по приведенному списку до биопсии, поскольку, во-первых, хирург должен знать о возможных вирусных инфекциях, во-вторых, диагноз нередко может быть поставлен без биопсии.

4) Динамическое наблюдение. При отсутствии верификации генеза лимфаденопатии/этиологического фактора целесообразно придерживаться динамического наблюдения - активное наблюдение не реже 1 раза в три месяца, обращая внимание на увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки, показатели ЛДГ, развернутый анализ периферической крови (IVB).

Таблица 5.

Эпидемиологические данные, профессиональные факторы, важные в диагностике лимфаденопатий.

Причина	Заболевание
Контакт с кошкой	Болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз
Употребление мяса, подвергнутого недостаточной термической обработке	Токсоплазмоз, бруцеллез
Контакт с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез	Туберкулез
Употребление молока, сыра	Бруцеллез, туберкулез
Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия	Цитомегаловирус (CMV), ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты
Беспорядочные половые связи, гомосексуализм	ВИЧ-инфекция, сифилис, HSV, CMV, гепатит В, гепатит С

Наркомания	ВИЧ-инфекция, сепсис и эндокардит, гепатит В, гепатит С
Эпилепсия	ЛАП на фоне длительного приема фенитоина, карбамазепина
Частые инфекции с детского возраста	Врожденный переменный иммунодефицит
Профессиональные вредности	
Ювелирное дело	Саркоидоз
Работа в мясомолочной промышленности, ветеринария	Бруцеллез, токсоплазмоз
Охота, лесное дело, выделка шкур, работа с грызунами	Туляремия
Рыбная ловля, работа на скотобойнях	Эризипеллоид
Садовое дело, торговля цветами	Споротрихоз
Укус клеща	Клещевые риккетсиозы, болезнь Лайма (боррелиоз), туляремия
Работа с минералами, почвой	Нокардиоз
Купание в водоемах тропических стран, бассейнах	Атипичные микобактериозы (гранулема купальщиков)

Таблица 6.

Лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфатических узлов (в контексте иммунной реакции - гиперчувствительности).

Препарат	Группа
Аллопуринол	Антиметаболит
Атенолол (Тенормин)	Антигипертензивные препараты
Каптоприл	
Гидралазин (Апресолин)	
Карбамазепин (Тегретол)	
Фенитоин (Дилантин)	Противосудорожные препараты
Примидон (Мизолин)	
Пенициллин	
Цефалоспорины	Антибиотические препараты
Сульфаниламиды	
Пириметамин	
Хинин	Противомалярийные препараты
Сулиндак (Клинорил)	
Препараты золота	НПВС и противоревматические препараты

Таблица 7.

Географическое распространение основных эндемичных инфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией.

Клещевые риккетсиозы	
Марсельская лихорадка	Побережье Средиземного и Черного морей
Клещевой сыпной тиф Северной Азии	Новосибирская, Тюменская области, Красноярский край.
Дальневосточный клещевой риккетсиоз	Хабаровский и Приморский края, Амурская область, Еврейская автономная область
Лихорадка Цуцугамуши	Юго-Восточная Азия, Приморский край
Везикулезный риккетсиоз	Молдова, Донецк
Другие инфекционные заболевания	
Лейшманиоз	Средняя и Юго-Западная Азия, Ближний Восток, Индия, Турция, Греция
Мелиоидоз	Вьетнам, Таиланд, Малайзия
Чума	Китай, Южная Америка, Индия, Конго, Малави, Алжир, Замбия
Туляремия	Средняя Азия, США, Дальний Восток, Китай, Ростовская область

**АЛГОРИТМ ДОБИОПСИЙНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ**

Генерализованной лимфаденопатией называется увеличение лимфатических узлов в двух и более несмежных зонах.

Генерализованная лимфаденопатия у взрослых является предметом детального обследования! (III А).

Воздержаться от развернутого обследования допустимо в случаях явной инфекционной природы заболевания (ОРЗ, краснуха). В диагностике этого синдрома большое значение имеют другие клинические признаки и данные обследования. Поиск диагноза на I этапе у больных с локальной и генерализованной ЛАП различен. II этап (обследование) и III этап (ревизия данных) одинаковы (III А).

I этап. Первичный осмотр.

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на признаки, способные выявить наиболее частые причины генерализованной лимфаденопатии.

1) Есть ли клиника острого инфекционного заболевания? Прежде всего, необходимо выявить мононуклеозоподобный синдром (III В).

2) Необходимо убедиться, что лимфаденопатия действительно является генерализованной, а не обусловлена несколькими заболеваниями. Чаще всего этот вопрос возникает при одновременном увеличении шейных и паховых лимфатических узлов (III В).

3) Необходимо оценить вероятность опухоли. При веских подозрениях на опухоль, необходимо немедленно делать биопсию (III В).

4) Другие важные клинические признаки, включая наличие параллельных синдромов и признаков поражения других органов (таблица 3). Лимфаденопатия, которую не удалось расшифровать после выполнения исследований, перечисленных в таблице 4, называется **необъяснимой**. В редких случаях генерализованная лимфаденопатия может быть конституциональной. Часто она выявляется у худых людей. Генерализованная лимфаденопатия может быть остаточной после перенесенных тяжелых инфекций, тяжелых травм, операций. Больные с генерализованной ЛАП подлежат регулярному наблюдению. Если лимфаденопатия персистирует в течение 3 месяцев, показана биопсия (III B).

Лимфаденопатия остаточная, незначимая и конституциональная

Анализ клинико - лабораторных данных больных с лимфаденопатиями позволил нам также выделить и сформулировать различия между тремя вариантами затяжного увеличения лимфатических узлов.

Остаточную лимфаденопатию констатируют, если в анамнезе имеется четкий эпизод инфекции. Она может быть как локальной, так и генерализованной.

Лимфаденопатия в таких случаях может быть обусловлена медленным угасанием напряженного иммунного ответа вследствие персистенции возбудителя, или склерозирования лимфатического узла (IV C).

Незначимая лимфаденопатия отличается от остаточной тем, что у пациентов в анамнезе нет документированного эпизода инфекции. Особенно часто встречается у детей и молодых людей. Наиболее характерным примером незначимой лимфаденопатии является увеличение подчелюстных и паховых лимфатических узлов. Увеличение лимфатических узлов в этой зоне связано с их близостью к «входным воротам» множества инфекций, большинство из которых протекают субклинически. Пациенты с незначимой ЛАП подлежат наблюдению (IV C).

Конституциональная ЛАП встречается у детей. У взрослых это казуистическая редкость. Наблюдается преимущественно у худых лиц и характеризуется значительной давностью лимфаденопатии («сколько помню, всегда были увеличены лимфатические узлы») (IV C).

СИНДРОМЫ, ВАЖНЫЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Характерные клинические синдромы могут помочь клиницисту установить причину лимфаденопатии.

Мононуклеозоподобный синдром

Мононуклеозоподобный синдром характеризуется лимфаденопатией, фарингитом, утомляемостью, слабостью, лихорадкой и появлением атипичных мононуклеаров (широкоплазменные лимфоциты) в периферической крови. Классическим возбудителем инфекционного мононуклеоза является вирус Эпштейна-Барр.

Однако этот синдром может вызываться цитомегаловирусом, HHV 6-го типа, ВИЧ, токсоплазмой, а также вирусами гепатитов В и С.

Существует категория пациентов с затяжной и рецидивирующей лимфаденопатией, у которых диагноз установить не удастся. Многие из этих больных имеют лихорадку и жалуются на выраженную утомляемость вплоть до развития нетрудоспособности. Обследование на многочисленные инфекции не дает результата. Вместе с тем, у многих из этих пациентов по серологическим данным выявляется картина реактивации или перенесенной инфекции вирусом Эпштейна-Барр (EBV) с необычно высоким титром антител к ядерным антигенам EBNA (EBV Nuclear Antigen). Интерпретация результатов серологических тестов у этих больных имеет большое значение для определения клинических вариантов EBV инфекции (таблица 8).

Серологическая диагностика CMV инфекции основана на выявлении нарастающего титра антител класса IgM или IgG в парных сыворотках в динамике (ПВ).

Таблица 8.

Клинические варианты инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр на основании серологических данных.

Клинические варианты	Антитела к IgM-VCA	Антитела к IgG-EA	Антитела к IgG-EBNA
Наивный статус	–	–	–
Ранняя фаза острой инфекции	+	+	–
Поздняя фаза острой инфекции	–	+	+
Латентная инфекция	–	–	+
Реактивация/атипичная реактивация	+	+/-	+
Хроническая персистирующая инфекция	–	-/+	+, высокое количество у.е.

VCA –вирусный капсидный антиген, EA – ранний антиген, EBNA – ядерный антиген.

При герпесвирусной инфекции обязательно проведение количественного ПЦР (полимеразная цепная реакция) исследования как в крови, так и биопсийном материале (при наличии материала).

Первичный очаг и регионарный лимфаденит

Синдром характеризуется наличием кожного очага и регионарным увеличением лимфатических узлов. В этот синдром попадает большинство случаев локальных лимфаденопатий, поскольку первичным очагом может быть любая локальная инфекция. Особую группу составляют риккетсиозы, передаваемые с укусами клещей семейства иксодовых. Все риккетсиозы имеют сходную клинику. Инкубационный период составляет чаще всего от 2 до 7 дней, клиническая картина характеризуется лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью, продолжительность заболевания – не более 2 недель. Во многих случаях наблюдается регионарный лимфаденит. В диагностике этих заболеваний имеет значение географический регион. При риккетсиозах комплекс первичного очага (первичный аффект), регионарного лимфаденита

и (иногда) лимфангоита носит название первичного комплекса. Под первичным аффектом понимается локальный специфический дерматит в месте присасывания клеща - участок инфильтрации с гиперемией 5-30 мм, часто эволюционирующий в язву.

Болезнь кошачьей царапины (БКЦ) не является редким заболеванием, однако на практике этот диагноз устанавливается редко. БКЦ следует предполагать в случаях, когда у пациента имеется лимфаденопатия и соответствующий эпидемиологический анамнез (контакт с кошкой). Диагностическое значение имеют серологические методы выявления антител к возбудителю заболевания – *Bartonella henselae* и проведение ПЦР анализа из биоптатов лимфатических узлов или образования, развившегося в месте проникновения бартонеллы в организм человека (первичного аффекта) (ПВ).

Бубоны

Под бубонами понимают значительное увеличение лимфатических узлов, которое сопровождается их нагноением и распадом. Классическая причина – чума. К этой же категории относятся тулярия, содоку (болезнь укуса крысы), болезнь кошачьей царапины. В зарубежной литературе для обозначения бубонных поражений используется термин *ульцерогландулярный синдром*.

Окулогландулярный синдром (офтальмогландулярный синдром)

Определяется как конъюнктивит и увеличение переднеушных лимфатических узлов. Чаще всего он обусловлен вирусным кератоконъюнктивитом. Этот синдром может быть манифестацией болезни кошачьей царапины, когда внедрение возбудителя происходит через конъюнктиву, или туляремии. В литературе окулогландулярный синдром нередко называется синдромом Парино. Синдром Парино относится ко всем случаям конъюнктивита и увеличения переднеушных лимфатических узлов, включая бартонеллез, грибковые заболевания, в частности паракокцидиоз. Отметим, что существует и второй синдром Парино, представляющий собой парез зрения вверх, возникающий при гидроцефалии, опухолях шишковидного тела, инсультах (ПВ).

Язва половых органов + паховый лимфаденит

Этот синдром может быть обусловлен следующими заболеваниями: герпетическая инфекция половых органов, сифилис, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, травмированные остроконечные кондиломы.

Лимфадениты в паховой зоне могут быть вызваны кандидозом, хламидиозом и микоплазмозом (ПВ).

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Увеличение лимфатических узлов как минимум в двух областях, кроме паховой, сохраняющееся в течение 3 месяцев, определяется как персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). ПГЛ – одно из самых частых проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции. Генерализованная лимфаденопатия у больных СПИД может быть вызвана не только вирусом иммунодефицита человека, но и ННВ 8-го типа, цитомегаловирусной

инфекцией, токсоплазмой, микобактериями, криптококками, трепонемами и, наконец, лимфомой. Согласно клиническому протоколу для Европейского региона ВОЗ «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа»), пациента с персистирующей лимфаденопатией на фоне ВИЧ-инфекции необходимо направить на биопсию лимфатических узлов, если у него:

- обнаруживается несимметричное увеличение лимфатических узлов;
- выраженное увеличение лимфатических узлов (по крайней мере, один лимфатический узел более 3 см в диаметре);
- лимфатические узлы остаются увеличенными в течение всего периода наблюдения;
- увеличение лимфатических узлов средостения при рентгенологическом исследовании;
- потеря веса, лихорадка и ночная потливость в течение более 1 недели [8,9].

Синдром затяжной, персистирующей лимфаденопатии характерен для туберкулеза, саркоидоза, хронического токсоплазмоза и бруцеллеза (ПВ).

Инфекции группы TORCH. К этим инфекциям относятся токсоплазмоз (To - toxoplasmosis), краснуха (R - rubella), цитомегаловирусная (С - CMV) инфекция и герпетическая инфекция (H - herpes simplex virus). Все они могут проявляться с лимфаденопатией и в период беременности вызывать тяжелые пороки развития у плода. Поэтому обследование беременных должно обязательно включать скрининговые исследования этих инфекций (ПВ).

Наиболее частые причины неопухолевой лимфаденопатии, встречающиеся в практике гематолога и методы их диагностики представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Наиболее частые причины неопухолевой лимфаденопатии, встречающиеся в практике гематолога, методы их диагностики.

Болезнь	Подтверждающий метод диагностики
Инфекционный мононуклеоз	Антитела класса IgM к VCA вируса Эпштейна-Бар, ПЦР
Цитомегаловирусная инфекция	Антитела класса IgM к CMV (нарастающий титр), IgG – нарастание в динамике, ПЦР
Токсоплазмоз	Антитела класса IgM к Toxoplasma gondii, IgG – нарастание в динамике, ПЦР
СПИД	Серологическое исследование
Болезнь кошачьей царапины (фелиноз, бартонеллез)	Антитела к Bartonella henselae, ПЦР
Сифилис	Серологическое исследование
Саркоидоз	Биопсия
Туберкулез	Проба Манту, биопсия, ПЦР

Хламидийный лимфаденит (лимфогранулема)	Специфические антитела, ПЦР
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, дерматомиозит)	Биопсия с целью исключения опухоли

Группы периферических лимфатических узлов, зоны дренирования и дифференциальный диагноз по локализации.

Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях поражения чаще связано с определенными болезнями [10]. Увеличение затылочных лимфатических узлов обычно вызвано инфекцией кожи головы, краснухой. Одностороннее увеличение передних околоушных лимфатических узлов связано с патологией конъюнктивы и век, болезнью кошачьей царапины, эпидемическим кератиконъюнктивитом и аденовирусной инфекцией. Увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов вызвано инфекцией зубов, десен, щек, гортани и глотки, но может быть проявлением метастаза рака и лимфомы. Увеличение над-/подключичных лимфатических узлов - очень серьезный симптом, практически всегда свидетельствующий об опухоли - метастазе рака или лимфомы, располагающихся в грудной клетке или животе (90% у лиц старше 40 лет и 25% у лиц моложе 40 лет). Увеличение надключичного лимфатического узла справа обычно вызвано опухолью средостения, легкого, пищевода. К левому надключичному лимфатическому узлу лимфа приходит от органов грудной клетки и брюшной полости (Вирховская железа). Его увеличение может быть симптомом опухоли желудочно-кишечного тракта, органов женской и мужской половой сферы, мочевыделительной системы. Нечасто увеличение надключичных лимфатических узлов обусловлено воспалительным процессом в грудной клетке и брюшной полости. Увеличение подмышечных и локтевых лимфатических узлов может быть связано с травмой кистей и рук. Увеличение паховых, подколенных лимфатических узлов обычно обусловлено грибковой инфекцией или травмами ног и стоп или инфекцией уrogenитальной сферы (паховые лимфатические узлы). Очень редко обнаруживаемый параумбиликальный лимфатический узел (узел сестры Джозефины) может быть признаком опухоли органов брюшной полости или таза. Суммарные данные локализации лимфатических узлов, зоны дренирования и наиболее частые причины увеличения лимфатических узлов представлены в таблице 10. На практике локализация увеличенного лимфатического узла не всегда соответствует зоне дренирования, поэтому такая таблица носит условный, ориентировочный характер (ПВ).

Таблица 10.

Локализация лимфатических узлов, зоны дренирования лимфы и наиболее частые причины увеличения.

Локализация	Зона дренирования	Наиболее распространенные заболевания
-------------	-------------------	---------------------------------------

Затылочные (на буграх затылочной кости)	Кожа волосистой части головы и задней части шеи	Трихофития и микроспория, педикулез, себорейный дерматит, краснуха, ВИЧ-инфекция, другие локальные инфекции и опухоли
Сосцевидные (в области сосцевидного отростка)	Височная часть скальпа, ушная раковина, среднее ухо	Локальные инфекции, отит, мастоидит, заболевания волосистой части головы, краснуха
Околоушные: лимфатические узлы располагаются как над околоушной слюнной железой, так и непосредственно в ее ткани. В ткани других слюнных желез лимфатических узлов нет.	Латеральная часть глаза и век, конъюнктивы, кожа височной области, Наружное ухо	Конъюнктивиты, локальные инфекции Окулогландулярный синдром Парино - осложнение бартоinelлеза и туляремии.
Подчелюстные	Кожа лица и медиальной части конъюнктивы. Слизистая губ и рта, язык, слюнные железы.	Инфекции полости рта, уха, синусов, носоглотки, головы и шеи
Подбородочные	Нижняя губа, дно рта, слизистая десен в области нижних резцов, язык, кожа щек	Локальные инфекции. Инфекции, вызванные EBV, CMV, токсоплазмами
Переднешейные (югулярные, впереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы в верхнем шейном треугольнике)	Кожа лица, ухо, слюнные железы, слизистые оболочки носа, зева и полости рта, язык (кроме верхушки), миндалины	Локальные инфекции, фарингит, краснуха
Заднешейные лимфатические узлы (позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в нижнем шейном треугольнике)	Скальп, органы шеи, кожа рук и грудной клетки. Дренажное шейных и подмышечных лимфатических узлов.	Локальные инфекции, мононуклеозоподобный синдром, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, опухоли головы и шеи
Надключичные справа	Средостение, Легкие, Пищевод Кожа верхней части грудной клетки	Опухоли легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, абдоминального пространства
Надключичные слева («Вирховская железа»)	Грудная клетка, органы брюшной полости	Лимфомы, опухоли грудной клетки, абдоминального пространства, бактериальные и грибковые инфекции
Подмышечные лимфатические узлы	Руки, стенка грудной клетки, Молочная железа	Локальные инфекции, бартоinelлез, опухоли молочной железы, лимфомы, силиконовый трансплантат, меланома
Локтевые	III, IV, V пальцы, внутренняя поверхность ладонная часть кисти,	Локальные инфекции, лимфомы, саркоидоз, туляремия, вторичный сифилис

	ульнарная поверхность предплечья	
Паховые (по ходу паховой связки)	Половые органы, мошонка, промежность, кожа ног, нижней части живота, ягодиц	Инфекция ног и стоп, герпетические инфекции, гонорея, сифилис, шанкроид, венерическая гранулема, лимфомы, опухоли таза, и гениталий, урогенитальные инфекции
Подколенные	Кожа ног и стоп	Локальные инфекции

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ

Консультация гематолога или направление в специализированное гематологическое учреждение пациентов с увеличенными лимфатическими узлами показано в следующих случаях:

- Любая необъяснимая лимфаденопатия
- Лимфаденопатия с наличием выраженных симптомов интоксикации при отсутствии клинических признаков инфекционного заболевания
- Лимфаденопатия с увеличением печени и селезенки
- Лимфаденопатия с изменениями показателей периферической крови,
- Отсутствие эффекта от эмпирической антибактериальной терапии (Ш В).

Показания к биопсии

Основные показания к биопсии следующие:

- 1) высокая вероятность опухоли по клиническим данным
- 2) необъяснимая ЛАП: после выполнения всех неинвазивных исследований, диагноз не установлен
- 3) диагноз установлен по результатам неинвазивных методов исследования, однако, несмотря на лечение, лимфаденопатия персистирует.

Не существует однозначных критериев размеров лимфатического узла, который обязательно подлежит биопсии. Тем не менее, у взрослых размер лимфатического узла более 3 см вне связи с инфекцией должен рассматриваться как потенциальное показание к биопсии (Ш С).

Показания к повторной биопсии

В гематологической практике нередко встречаются случаи лимфом, когда для подтверждения диагноза приходится выполнять несколько биопсий, особенно, у пациентов с реактивными лимфатическими узлами, прилежащими к опухоли, или реактивными изменениями, предшествующими выявлению лимфатических опухолей. В редких случаях это связано с неверным выбором лимфатического узла (например, биопсированный подмышечный лимфатический узел при наличии массивного опухолевого поражения средостения). У большинства таких пациентов биопсии

подвергается один из наиболее измененных лимфатических узлов, и, несмотря на значительное увеличение лимфатических узлов и длительный анамнез, по результатам первой биопсии диагноз установить не удастся.

Показанием к повторной биопсии являются следующие гистологические изменения, выявленные в биопсированных лимфатических узлах, не пораженных опухолью:

- 1) синусный гистиоцитоз;
- 2) паракортикальная реакция с обилием плазматических клеток и макрофагов;
- 3) склеротические изменения/сосудистая реакция (за исключением паховых лимфатических узлов);
- 4) некроз лимфатического узла (III С).

Выбор лимфатического узла для биопсии

Неверный выбор лимфатического узла ведет к диагностическим ошибкам. Целесообразно придерживаться следующих правил:

1) для биопсии выбирают увеличенный, измененный и наиболее крупный лимфатический узел. Желательно биопсировать лимфатический узел, увеличившийся первым.

2) физикальные характеристики лимфатического узла имеют большее значение, чем локализация. При наличии нескольких конкурирующих лимфатических узлов в разных зонах порядок выбора по информативности: надключичный - шейный - подмышечный - паховый

3) не следует биопсировать маленькие лимфатические узлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях предпочтительнее парциальная резекция опухоли конгломерата лимфатических узлов (III С).

Организация процесса биопсии

Перед выполнением биопсии необходимо сформулировать наиболее ожидаемые результаты, поскольку от этого зависит, куда направить материал. Идеальным способом сохранения ткани лимфатического узла для дальнейших исследований является глубокая заморозка ткани. Во многих случаях одного морфологического исследования недостаточно. Кроме него, биопсийный материал может быть исследован на разнообразные инфекционные агенты микробиологическими методами (посевы на среды, культуру ткани и пр.) и ПЦР, а в случае подозрения на опухоль могут быть использованы

цитогенетические и молекулярно-генетические методы на выявление специфических цитогенетических нарушений и клональных перестроек генов антигенных рецепторов. Биологический материал биопсированного лимфатического узла направляется в патологоанатомическую лабораторию/отделение в 10% забуференном формалине в рассеченном виде при длительности фиксации не менее 8 часов до 24 часов (III С).

Пункция лимфатического узла

Пункция лимфатического узла может использоваться исключительно как ориентировочный метод диагностики в онкогематологической практике, при выборе лимфатического узла для последующей биопсии. Постановка диагноза лимфопролиферативного заболевания по пункции лимфатического узла принципиально невозможна. Если вопрос касается первичной диагностики, следует выполнять биопсию. Целесообразно проводить наряду с гистологическим также цитологическое исследование отпечатка биоптата.

Показания к пункции лимфатического узла:

1) солитарное увеличение лимфатического узла без образования конгломератов (метастатическое поражение лимфатического узлов, как правило, не сопровождается образованием конгломератов) при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс;

2) жидкостный характер образования по ультразвуковым данным или наличие флюктуации при пальпации;

Значение дополнительных исследований

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов помогает:

- отличить лимфатический узел от других образований
- точно определить размеры лимфатических узлов, их количество и локализацию
- определить структуру лимфатического узла
- дополнительное цветное доплеровское картирование

показывает варианты кровотока, т. е. васкуляризацию лимфатического узла и позволяет отличить свежий процесс в лимфатическом узле от перенесенного в прошлом и оставившего только склеротические изменения, а иногда позволяет с высокой вероятностью подозревать опухолевый процесс и оценить активность остаточного опухолевого образования.

Компьютерная томография имеет преимущество перед УЗИ в тех случаях, когда необходимо оценить состояние лимфатических узлов в недоступной для ультразвука локации, например, ретроперитонеальных и средостенных лимфатических узлов. При этом целесообразно проведение КТ с контрастированием или МРТ (Ш В).

Вопрос назначения антибиотиков

Чрезвычайно распространена практика назначения больным с необъяснимой лимфаденопатией эмпирической антибактериальной терапии. Антибиотики должны назначаться только при наличии четких данных о бактериальной природе заболевания и, при возможности, с учетом чувствительности возбудителя.

Вопрос о назначении эмпирической антибактериальной терапии при необъяснимой ЛАП не решен до сих пор, однако широкое распространение антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов говорит о необходимости воздерживаться от назначения антибиотиков без прямых показаний.

Поскольку лимфаденопатия является не самостоятельным заболеванием, а синдромом, назначение антибактериального лечения зависит от установленного диагноза. Тем не менее, практика назначения антибиотиков чрезвычайно распространена, и этот вопрос обсуждается в литературе [12]. Большинство авторов отмечают, что антибиотики могут быть назначены при наличии явного инфекционного очага в регионарной зоне.

Если очага нет, показанием к эмпирической терапии антибиотиком широкого спектра является комбинация следующих признаков [16]:

- увеличение боковых шейных лимфатических узлов воспалительного характера
- возраст - моложе 30 лет
- недавно перенесенная инфекция верхних дыхательных путей
- негативные результаты серологических исследований на самые частые вероятные возбудители
- отсутствие признаков острофазной реакции (повышение СОЭ, С-реактивного белка, ЛДГ, β 2-микроглобулина) (ПВ).

Физиотерапия

Физиотерапия включена в стандарты оказания медпомощи при абсцедирующих лимфаденитах и аденофлегмонах в центрах амбулаторной хирургии с однодневным стационаром (см. приказ Комитета Здравоохранения Правительства Москвы от 27 мая 2002 г N270). Физиотерапия может применяться в стадии реконвалесценции после гнойных лимфаденитов. Применение физиотерапии при лимфаденопатии неясного генеза опасно и недопустимо (ПВ).

ПОСЛЕБИОПСИЙНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОПУХОЛЕВЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Если при исследовании ткани биопсированного лимфатического узла гистологическое исследование не выявило наличие опухоли, с констатацией реактивных изменений в лимфатическом узле, необходимо продолжение диагностического поиска. Алгоритм послебиопсийной диагностики представлен на рисунке 2. Принцип послебиопсийной диагностики неопухолевых ЛАП основан на выделении гистологических групп изменений в тканях лимфатического узла, которые должны направлять клинициста в определенное русло диагностического поиска. В большинстве случаев при неопухолевых лимфаденопатиях гистологическая диагностика не позволяет констатировать нозологический диагноз. и эта трудность является объективной. Реакция различных морфофункциональных зон лимфатического узла однотипна при различных этиологических факторах и характеризует определенный спектр факторов соответственно выраженности реакции в зависимости от типа иммунного ответа. Мы полагаем, что один из

способов улучшения качества диагностики состоит в тесной кооперации врачей-патологоанатомов/клинических патологов и клиницистов. Со стороны клинициста необходимо подробное направление на гистологическое исследование с указанием жалоб пациента, анамнеза заболевания, клинической характеристикой удаленного лимфатического узла (расположение, консистенция, отношение к прилежащим тканям и т.д.), гемограммы (желательно с формулой крови). Если гистологическое исследование не позволяет установить нозологический диагноз, в патоморфологическом заключении следует указать доминирующий морфологический признак, что может определить дальнейший диагностический поиск.

Нам показалось важным выделение из многообразных изменений лимфатических узлов нескольких простых групп, которые могут служить отправной точкой для дальнейшей диагностики в сложных случаях. Указание патологоанатомом этих вариантов ориентирует клинициста на определенные диагностические исследования. Краткие заключения о том, что в лимфатическом узле выявлена картина вторичных (неспецифических, реактивных) изменений полностью лишает клинициста важного диагностического оружия.

На основании ведущего гистологического признака нами выделены 8 дифференциально-диагностических групп:

- 1) фолликулярная гиперплазия
- 2) паракортикальная гиперплазия
- 3) гранулематозный лимфаденит
- 4) гнойно-некротический гранулематозный и гнойный лимфаденит
- 5) синусный гистиоцитоз как ведущий признак
- 6) некроз узла как ведущий признак
- 7) атрофические изменения
- 8) дерматопатический лимфаденит.

Сформированные группы носят патогенетический характер, приближены к клинике, и каждая из них требует определенных дополнительных исследований. Таким образом, сужается диагностический поиск (Ш В).

1) Фолликулярная гиперплазия отражает преимущественно В-клеточный иммунный ответ. Она выявляется чаще всего, наименее специфична и обусловлена разными инфекциями и аутоиммунными болезнями. Наиболее частыми причинами фолликулярной гиперплазии вне связи с инфекцией в регионарной зоне являлись токсоплазмоз, СПИД, сифилис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфатического узла), другие бактериальные и вирусные инфекции, как реакция лимфатического узла на расположенный в зоне дренирования очаг инфекции – например, наличие раны на коже, очага воспаления в полости рта, кариес и так далее. Выраженную фолликулярную гиперплазию необходимо дифференцировать от фолликулярной лимфомы. В основе дифференциальной диагностики – морфологические дифференциальные признаки, целесообразно проведение

иммуногистохимического исследования, выявление транслокации t(14;18), В-клеточной клональности (III C).

2) Паракортикальная гиперплазия возникает в результате пролиферации клеток в паракортикальной зоне и часто вызывается вирусами, запускающими преимущественно Т-клеточный иммунный ответ. Паракортикальную гиперплазию чаще всего вызывают: вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусная и другие вирусные инфекции; кроме того, поствакцинальная реакция, а также изменения, сопутствующие разнообразным кожным процессам (дерматопатический лимфаденит). Основная сложность в интерпретации паракортикальной гиперплазии связана с трудностью ее дифференциальной диагностики с периферическими Т-клеточными лимфомами, а экстрафолликулярной В-клеточной активации – с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с интерфолликулярным ростом. Это особенно касается случаев затяжной лимфаденопатии у лиц с ослабленной иммунной системой (?), признаками иммуносупрессии. Картина инфекционного мононуклеоза и других вирусных инфекций в лимфатических узлах может быть неотличима от крупноклеточной лимфомы, и требует дополнительного иммуногистохимического исследования, экспертного заключения опытного гемопатолога. Определение Т-клеточной клональности не всегда помогает в дифференциальном диагнозе, поскольку у многих больных с вирусными инфекциями, особенно в острой фазе, наблюдается экспансия Т-клеточных клонов. Поэтому целесообразно определение Т-клеточной клональности в динамике. Во всех случаях, где речь идет о вирусной инфекции, наблюдается исчезновение доминирующего «клона» Т-лимфоцитов.

То же самое касается иммунофенотипирования. Констатация опухоли лишь на основе преобладания одной популяции клеток, например, цитотоксических CD8+ лимфоцитов, не обоснована, поскольку в острой фазе инфекционного мононуклеоза может наблюдаться значительное увеличение числа CD8+ клеток. Данные aberrантного иммунофенотипа также должны интерпретироваться с осторожностью. Активация Т-лимфоцитов может приводить к временной экспрессии антигенов, которые в обычных условиях не экспрессируются или слабо экспрессируются Т-лимфоцитами (III C).

3) Гранулематозный лимфаденит является следствием продуктивного воспаления, которое вызывается микобактериальными и грибковыми инфекциями, а также неинфекционными причинами. Мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и единичные скопления эпителиоидных гистиоцитов не имеют дифференциально-диагностического значения. Гранулематозный лимфаденит обусловлен туберкулезом, саркоидозом и токсоплазмозом, лимфаденитами, вызванными атипичными микобактериями (*Mycobacterium scrofulaceu*, *kansasi*, и *avium intracel*) и грибковыми инфекциями.

Частота установления нозологического диагноза в категории гранулематозный лимфаденит относительно высока, поскольку гранулематозное воспаление часто носит специфический характер. Причинами неудовлетворительной диагностики могут быть редкие и трудно

идентифицируемые возбудители, такие как *M. scrofulaceum* и *M. kansasii*, часто вызывающие шейные лимфадениты, особенно у детей и лиц молодого возраста. По-видимому, эти инфекции наблюдаются довольно часто и остаются недиагностированными. В связи с ростом числа иммунокомпрометированных больных можно предполагать недиагностированные грибковые инфекции (ШС).

4) Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит отражает гнойное воспаление и вызывается преимущественно бактериальными агентами, хотя встречается и при грибковых инфекциях. Наиболее частой причиной гранулематозного гнойно-некротического лимфаденита вне связи с инфекцией в регионарной зоне является фелиноз (болезнь кошачьей царапины), туберкулез, хламидийная инфекция, а также другие инфекционные болезни, характеризующихся первичным аффектом в области входных ворот и регионарным лимфаденитом. Целый ряд инфекционных болезней, характеризующихся первичным аффектом в области ворот инфекции и регионарным лимфаденитом, также проявляет гистологическую картину гнойного или гнойно-некротического гранулематозного лимфаденита. К ним относятся клещевые пятнистые лихорадки (марсельская лихорадка, клещевой сыпной тиф Северной Азии и др.), лихорадка цуцугамуши, везикулярный риккетсиоз, содоку (болезнь укуса крысы). Гнойные лимфадениты имеют характерную клиническую картину и обычно выявляются в лимфатических узлах, регионарных для гнойных очагов, таких как фурункул, панариций, флегмона, мастит, абсцесс. В связи с распространенностью особую группу составляют одонтогенные лимфадениты, сопутствующие заболеваниям зубов, рта и носоглотки. В гематологической практике таких больных почти нет, поскольку клиническая картина типична и биопсия лимфатического узла выполняется редко (ШС).

5) Синусный гистиоцитоз - один из самых частых признаков в лимфатических узлах, удаленных по поводу разных причин. Синусный гистиоцитоз может быть проявлением неспецифической реакции лимфатических узлов на инфекцию или опухоль, реакция на введение контрастного вещества при лимфангиографии. Выявление выраженного синусного гистиоцитоза должно быть показанием к повторной биопсии или для проведения онкопоиска, в связи с частой ассоциацией его с опухолями, особенно у больных, имеющих генерализованную лимфаденопатию или конгломераты лимфатических узлов. Таким образом, синусный гистиоцитоз – это гистологический признак, на основании которого нельзя исключить наличие у пациента опухоли и следует рассмотреть вопрос о повторной биопсии в динамике, дальнейшем дообследовании пациента для исключения онкологического заболевания (ШС).

б) Некроз узла как ведущий признак выделен в отдельную группу так же в связи с тем, что часто предшествует развитию опухоли. При гранулематозных и гнойно-некротических лимфаденитах некроз носит казеозный или гнойный характер, соответственно, и окружен гранулемами или грануляционной тканью. Здесь речь о коагуляционном, «сухом» некрозе

узла. Некроз лимфатического узла нередко сопровождается EBV-инфекцией; среди неходжкинских лимфом наиболее частые варианты, протекающие с тотальным/субтотальным некрозом ткани лимфатического узла – диффузная В-крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома. При выявлении некроза узла показано повторное проведение биопсии имеющихся или появляющихся в динамике увеличенных лимфатических узлов. В редких случаях некроз может сопутствовать тяжелым инфекциям или выявляется на фоне обычных инфекций у больных с иммунодефицитом (ИДС).

7) Атрофические изменения обнаруживаются в мелких лимфатических узлах, удаленных в связи с онкопоиском преимущественно у пожилых людей, а также лиц, перенесших химиотерапию, лучевую терапию, получавших преднизолон. Выявление атрофических изменений не предполагает дополнительных диагностических исследований. Их следует трактовать как окончательный диагноз, если нет других оснований, требующих продолжения дифференциально-диагностического поиска. В связи с этим атрофия лимфатического узла, как ведущий признак, должна выноситься в патоморфологическое заключение (ИДС).

8) Дерматопатический лимфаденит имеет характерную морфологическую картину и выявляется в лимфатических узлах, прилегающих к пораженным областям кожи при различных кожных процессах (ИДС).

Частота выявления гистологических вариантов при неопухолевых лимфаденопатиях представлена в таблице 11.

Таблица 11.

Частота выявления гистологических вариантов биопсированного лимфатического узла при неопухолевых лимфаденопатиях.

Доминирующий гистологический вариант	Частота выявления гистологических вариантов в %	Наиболее частые причины
Фолликулярная гиперплазия	41%	Бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные болезни, СПИД, токсоплазмоз, сифилис, болезнь Кастлемана
Паракортикальная гиперплазия	8%	Вирусные инфекции, EBV, CMV
Гранулематозный лимфаденит	21%	Туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз, специфические гранулемы
Гнойно-некротический и гнойный лимфаденит	8%	Фелиноз (бартоinelлез), туберкулез, бактериальные, грибковые инфекции
Синусный гистиоцитоз как ведущий признак	9%	Опухоль в 50% случаев
Некроз узла как ведущий признак	5%	Опухоль в 50% случаев
Атрофические изменения	5%	Диагностический поиск не требуется
Дерматопатический лимфаденит	3%	Сопутствует кожным болезням

Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий

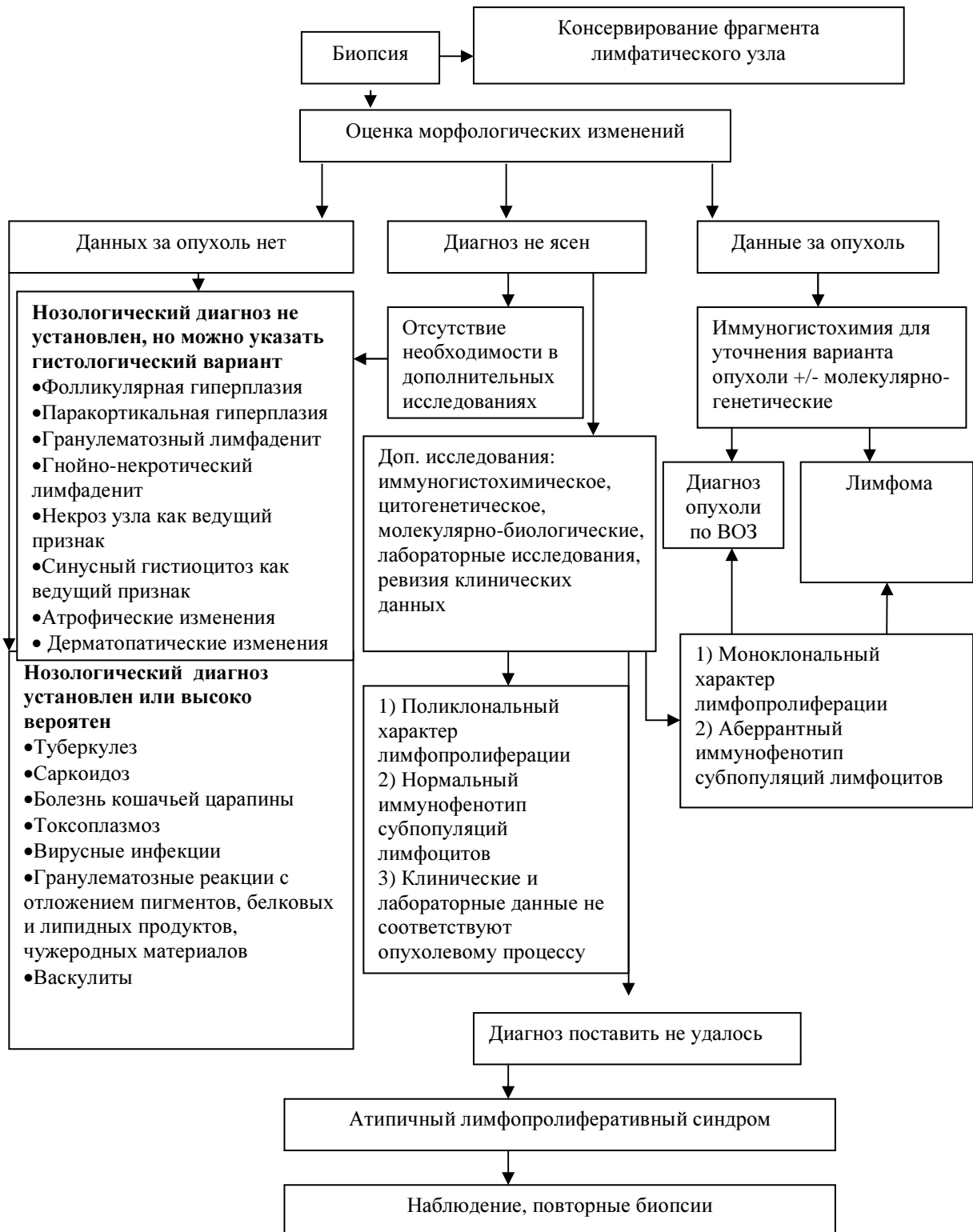


Рисунок 2. Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий (ИВ).

Перечень заболеваний, протекающих с лимфаденопатией

Перечень болезней, приводящих к увеличению лимфатических узлов можно упорядочить по-разному. Некоторые авторы предпочитают классифицировать причины лимфаденопатий по патогенетическому принципу [2,17]. Другие работы носят более практический характер и ориентированы на дифференциальный диагноз [10,11,18,19,20]. Сравнение перечней болезней и выделяемых авторами групп показывает два основных отличия:

1) Перечень причин может быть более или менее подробным. Это особенно касается такого раздела, как метастатическое поражение лимфатических узлов. Большинство опухолей может дебютировать метастазами в лимфатических узлах, поэтому перечень всегда будет неполным.

Авторы придерживаются разных классификационных схем лимфаденопатий, в зависимости от большей направленности на этиологическое или синдромальное подразделение. Так, несколько болезней с неизвестной этиологией и патогенезом включаются авторами в разные категории. Например, гранулематозные лимфадениты относятся к разным категориям. В таблице 12 представлены обобщенные данные перечней заболеваний, протекающих с лимфаденопатией, созданной на основании анализа литературных данных и многолетнего опыта ГНЦ [5, 21,22,23]. В список включены те заболевания, при которых лимфаденопатия может быть предметом дифференциального диагноза (ПВ).

Таблица 12.

Основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии.

<p>Опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • опухоли кроветворной системы, чаще всего лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и хронический лимфолейкоз. Увеличением лимфатических узлов могут сопровождаться любые острые и хронические гемобластозы. • метастатические опухоли: чаще всего опухоли молочной железы, опухоли головы и шеи, опухоли легкого, опухоли ЖКТ, почек, предстательной железы, меланомы. Большинство опухолей может метастазировать в лимфатические узлы.
<p>Иммунные реакции, реакции гиперчувствительности</p> <ul style="list-style-type: none"> • сывороточная болезнь • реакции на антиконвульсанты (дифенилгидантоин, карбамазепин), примидон, аллопуринол, индометацин, сульфаниламиды • поствакцинальные лимфадениты
<p>БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ</p> <p>Инфекции, передающиеся преимущественно через кожу и слизистые</p> <ul style="list-style-type: none"> • пиогенные бактерии, вызывающие банальные лимфадениты (ангины, рожа, и т.д.) • болезнь кошачьей царапины • бациллярный ангиоматоз • содоку (болезнь укуса крысы) • риккетсиозы (укус клеща плюс лимфаденит): <ul style="list-style-type: none"> - Марсельская лихорадка (в России - побережье Черного моря) - клещевой сыпной тиф Северной Азии (Новосибирская и Тюменская области,

Красноярский край)

- дальневосточный клещевой риккетсиоз (Дальний Восток РФ)
- лихорадка цуцугамуши (Приморский край)
- везикулярный риккетсиоз (Молдавия, Донецк)
- клещевой энцефалит (повсеместно)
- сифилис
- мягкий шанкр
- венерическая лимфогранулема
- лимфадениты, вызванные другими серотипами хламидий
- микоплазменные инфекции
- донованоз (в развивающихся странах)
- споротрихоз (повреждение кожи)
- кожный нокардиоз (повреждение кожи)
- гранулема купальщиков (повреждение кожи)
- кожный лейшманиоз (укус москита)
- мелиоидоз (повреждение кожи)

Имеющие разные пути передачи

- туляремия
- бруцеллез
- чума
- лептоспироз
- листериоз

Передающиеся фекально-оральным путем

- псевдотуберкулез
- иерсиниоз
- брюшной тиф и паратифы А и В

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- вирус Эпштейна–Барр
- цитомегаловирус
- вирусы простого герпеса
- вирус опоясывающего лишая / ветрянки
- вирус иммунодефицита человека
- вирус кори
- вирус краснухи
- аденовирусы
- парагрипп
- вирусы, вызывающие острые респираторные инфекции
- вирус гепатита С

МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- туберкулез, БЦЖит
- атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium intracellulare*, *M. scrofulacei*, *M. kansasii* и др)
- лепра

ГРИБЫ

- криптококкоз
- гистоплазмоз
- кокцидиомикоз

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ПРОСТЕЙШИМИ И ПАРАЗИТАМИ

- токсоплазмоз
- пневмоцистная инфекция

<ul style="list-style-type: none"> • трипаносомоз, филяриоз и другие
<p>Аутоиммунные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • ревматоидный артрит • системная красная волчанка • дерматомиозит • болезнь Шегрена • смешанные заболевания соединительной ткани • аутоиммунный гепатит • аутоиммунный тиреоидит
<p>Неопухолевые лимфаденопатии в контексте клинико-лабораторных синдромов</p> <ul style="list-style-type: none"> • саркоидоз • болезнь Кимура • болезнь Кикучи • болезнь Кавасаки • болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия) • синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи-Дорфмана) • прогрессивная трансформация герминальных центров
<p>Атипичные лимфопролиферативные заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • неклассифицируемые лимфопролиферативные заболевания • затяжная фолликулярная гиперплазия • затяжная паракортикальная гиперплазия <p>EBV-ассоциированные и другие лимфопролиферативные синдромы у лиц с иммунодефицитом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на фоне врожденных иммунодефицитов • на фоне иммуносупрессивной терапии (введение антитимоцитарного глобулина, длительный прием метотрексата, азатиоприна, кортикостероидов, циклоспорина, такролимуса) • после трансплантации • X-сцепленная лимфопролиферативная болезнь • аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
<p>Лимфаденопатии, обусловленные отложениями чужеродных материалов</p> <ul style="list-style-type: none"> • дерматопатический лимфаденит (увеличение лимфатических узлов, сопутствующее разнообразным кожным процессам) • белковая лимфаденопатия (отложения в лимфатических узлах амилоида) • липидная лимфаденопатия • силиконовая лимфаденопатия • лимфаденопатия, вызванная отложениями металлов (после протезирования суставов, после приема препаратов золота) • лимфаденопатия после лимфангиографии
<p>Болезни накопления (инфильтрация лимфатических узлов макрофагами, заполненными отложениями метаболитов липидов)</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Гоше • болезнь Нимана–Пика
<p>Прочие</p>

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ.

1. Частота выполнения биопсий у больных с неопухолевыми ЛАП.
2. Частота установления диагноза после биопсии.
3. Частота выявления опухолей у больных, попадающих в категорию «неопухолевая лимфаденопатия» по первой биопсии.
4. Частота установления диагноза у больных, не подвергающихся биопсии.
5. Частота выявления специфических инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Том 2.- М: Ньюдиамед, 2005. – 274с.
2. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях. Справочник поликлинического врача. Том 3.М.2005. -238с.
3. Казанцев А.П. Лимфаденопатии / Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Под ред. Зубик Т.М. – М.: Медицина, 1991. – С.115-129.
4. Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфатических узлов. Клиническая онкогематология, том 2, №4, 2009. – С. 297-306.
5. Меликян А.Л. Неопухолевые лимфаденопатии. Докт.дисс. Москва, 2008. - 320с.
6. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М./Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема. Лечащий врач.1998, №3.С18-23
7. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов. Дисс.докт.мед.наук. – М., 1997. – 450с.
8. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ «Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа для Европейского региона ВОЗ» 2009г. <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
9. К. Хоффман, Ю.Рокштро. Лечение ВИЧ-инфекции. – М., Р Валент. 2012 стр 440-457
10. Bazemore A., Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy // American Family Physician. – 2002. – Vol. 66, N 11. – P.2103-2110.
11. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation // American Family Physician. – 1998. – Vol.58, N 6. – P.1313-1320.
12. Frizzera G., Seo I.S. Histopatology of Non- Malignant Lymphadenopathies / Begin and malignant lymphadenopathies / Eds. Pangalis G. and Polliack A. Harwood academic publishers, 1993. – 338p.
13. Habermann T.M., Steensma D.P. Diagnostic Considerations for Lymphadenopathy // Mayo Clin. Proc. – 2000. – Vol.75. – P.723-732

14. Pangalis G., Boussiotis V., Fessas P., Polliack A. Clinical approach to patient with lymphadenopathy / Benign and malignant lymphadenopathies / Eds. Pangalis G. and Polliack A. Harwood academic publishers, 1993. – 338p.
15. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная терапия. – М.: Литтерра, 2003. – 1008с.
16. Ghirardelli M., Jemos V., Gobbi P. Diagnostic approach to lymph node enlargement // *Haematologica*. – 1999. – Vol.84. – P.242-247.
17. Вылков И.Н. Патология лимфатических узлов. София: Мед. и Физ., 1980. – 245с.
18. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 653с.
19. Joachim H., Ratech H. Joachim's lymph node pathology. Lippincott Williams Wilkoms, 2006. – 624p.
20. Strauchen J.A. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press, 1998. – 415p.
21. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий. Клиническая онкогематология, том 2., №4, 2009, 306-315
22. Меликян А.Л., Ковалева Л.Г., Погорельская Е.П. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий. Учебное пособие, Москва. 2011, 46
23. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий. Программное лечение заболеваний системы крови/Под ред. В.Г.Савченко. Москва. 2012, 417-152