

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им.
академика М.В.Черноруцкого

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Дифференциальная диагностика лимфаденопатий

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям и самостоятельной подготовке по внутренним болезням для студентов IV – VI курсов лечебного и педиатрического факультетов

Санкт-Петербург

2014

Авторы:

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н. профессор, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Бондаренко Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Михайлова Наталья Борисовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии

Успенская Ольга Семеновна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Миронова Жанна Александровна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Рецензент: Заведующая учебной частью кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им.Г.Ф.Ланга с клиникой, к.м.н., доцент Е.В.Волкова

Аннотация: Учебно-методическое пособие «Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий» предназначено для подготовки к практическим занятиям и самостоятельной работы студентов по внутренним болезням для студентов IV – VI курсов лечебного и педиатрического факультетов

Оглавление:

Введение.....	3
Материал для самоподготовки.....	4
Нормальная анатомия лимфатического узла.....	6
Классификация лимфоаденопатий.....	9
Диагностический комплекс при первичном обследовании больного с синдромом лимфоаденопатии.....	14
Дифференциальный диагноз	15
Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов.....	26
Вопросы тестового рейтинг-контроля студентов.....	28
Ситуационные задачи.....	31

Введение

Актуальность методического пособия обусловлена необходимостью систематизировать представления о синдроме лимфоаденопатии (ЛАП), сопровождающем течение большого числа заболеваний, различных по своей природе, тяжести, ожидаемой угрозе жизни пациента. Несмотря на это, синдрому ЛАП в клинической практике зачастую уделяется недостаточно внимания.

Своевременная диагностика требует взаимодействия представителей различных клинических дисциплин - терапевтов, хирургов, онкологов, гематологов, инфекционистов, фтизиатров, ревматологов), морфологов, врачей-лаборантов и специалистов инструментальной, в том числе лучевой диагностики.

Отработка алгоритмов диагностического поиска, систематизация данных о клинических проявлениях различных заболеваний, в структуре которых может

присутствовать синдром ЛАП, позволит оптимизировать работу врача и снизить возможные негативные последствия от несвоевременной диагностики.

Необходимое оснащение:

-методическое (учебник по внутренним болезням, лекции по гематологии, учебные пособия и руководства по гематологии, слайды, алгоритмы диагностики и лечения по теме занятия);

-материальное (ноутбук, проектор, микроскоп);

-истории болезни пациентов с синдромом лимфоаденопатии различной этиологии;

-данные лабораторных и инструментальных исследований: показатели клинического и биохимического анализов крови, иммунологических тестов, ПЦР-диагностики, микробиологических исследований, результаты миелограммы, трепанобиопсии костного мозга, гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов лимфоузлов, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа, данные ультразвукового исследования, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной, магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии и др.;

-тестовые задания по проверке исходного и итогового уровня знаний, клинические задачи по теме занятия.

Продолжительность изучения темы - 4 часа

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения лимфоаденопатии в зависимости от заболевания, лежащего в основе ее появления, определить основные направления диагностического поиска и тактику.

Студент должен знать:

- локализацию и характеристики пальпируемых у здорового человека лимфоузлов;
- структуру и функцию лимфоузлов;
- определение понятия лимфоаденопатия;
- возможные причины ЛАП;
- клинические проявления, сопровождающие ЛАП;
- принципы и методы диагностики заболеваний, лежащих в основе синдрома ЛАП;

Студент должен уметь:

- целенаправленно проводить опрос пациента (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни) с синдромом лимфоаденопатии;
- выполнять объективное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) по основным органам и системам пациентов с ЛАП;
- грамотно описывать локализацию и характеристики измененных лимфоузлов;
- мотивированно объяснять последовательность, направленность и диагностическую ценность лабораторно-инструментальных методов, используемых для установления причины ЛАП;
- самостоятельно формировать представление о больном;
- оценивая жалобы, данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментального обследования, формулировать развернутый диагноз и назначать необходимую терапию.

Задания для самоподготовки:

1. Охарактеризуйте строение и функции лимфатического узла.
2. Приведите размеры и характеристики пальпируемых в норме периферических лимфоузлов.
3. Дайте определение понятию лимфоаденопатия.
4. Дайте определение локализованной и генерализованной лимфоаденопатии.
5. Чем обусловлена актуальность своевременной диагностики синдрома лимфоаденопатии?
6. Этиология лимфоаденопатий. Назовите заболевания, сопровождающиеся развитием панцитопении.
7. Охарактеризуйте основные клинические проявления, которые могут сопровождать проявления лимфоаденопатии.
8. Назовите основные лабораторные исследования, необходимые для верификации причины ЛАП и дайте оценку выявляемых ими изменений.
9. Назовите основные инструментальные исследования, необходимые для верификации причины ЛАП и объясните их диагностическую ценность.
10. Решите контрольные тесты и задачи .

Материал для самоподготовки студентов

Лимфатические узлы (ЛУ) – периферические органы иммунной системы, располагающиеся по ходу лимфатических сосудов, основной функцией которых является барьерно-фильтрационная (задерживание бактерий и других

инородных частиц по пути тока лимфы), гемопоэтическая (участия в образовании лимфоцитов), а также иммунная (в лимфоузлах создаются условия для межклеточных взаимодействий и развития антиген-зависимого иммунного ответа).

У человека насчитывают от 450 до 725 лимфатических узлов. Они представляют собой пластические образования, меняющиеся не только по размерам, но и по численности, в зависимости от потребности организма поддерживать равновесие между факторами внешней и внутренней среды с одной стороны, и собственной защиты – с другой. Лимфоузлы, селезенка, лимфатические фолликулы ЖКТ относятся к периферическим органам иммунной системы. Эти органы связаны между собой кровеносными и лимфатическими сосудами. Перемещаясь по этим сосудам, лимфоциты получают информацию об антигене и передают ее во все органы иммунной системы.

Нормальная анатомия лимфатического узла

Лимфатический узел состоит из структурных компонентов: капсула, содержащая трабекулы — перекладки из соединительной ткани, образующие каркас узла, лимфоидная ткань, представленная клетками лимфоцитарного ряда на разных стадиях дифференцировки, которая наряду с ретикулярной тканью заполняет все пространство, ограниченное капсулой и трабекулами. В ЛУ различают периферическое корковое вещество и центральное мозговое вещество, а также паракортикальную зону между этими слоями (Рис 1).



Рис. 1. Анатомическое строение лимфатического узла

В корковом веществе расположены скопления лимфоидной ткани в виде вторичных узелков – лимфатических фолликулов. Это округлые образования диаметром до 1 мм. Центральную часть узелка называют центром размножения, или реактивным центром. Здесь происходит антигензависимая пролиферация В-лимфоцитов и дифференцировка их в предшественники плазматических клеток. Кроме того, в центре размножения находятся

дендритные клетки костномозгового происхождения, удерживающие на своих отростках антигены, активирующие В-лимфоциты, макрофаги моноцитарного генеза, фагоцитирующие погибающие апоптозом аутоиммунные В-лимфоциты, антигены и инородные частицы. На границе центра размножения короны обнаруживаются Т-лимфоциты (хелперы), способствующие развитию В-лимфоцитов в иммунобласты. Последние мигрируют в мозговые тяжи, отходящие от паракортикальной зоны и узелков внутрь мозгового вещества. Паракортикальная зона лимфатического узла находится на границе между корковым и мозговым веществом. Она называется тимусзависимой зоной, или Т-зоной, так как при удалении тимуса она исчезает. В паракортикальной зоне осуществляются бласттрансформация Т-лимфоцитов, их пролиферация и превращение в специализированные клетки системы иммунитета. В этой зоне находятся особые венулы, выстланные эндотелиоцитами кубической формы. Через стенку этих венул происходит переход Т- и В- лимфоцитов из крови в строму лимфатического узла. Мозговое вещество лимфатических узлов является местом созревания плазматических клеток. Вместе со вторичными узелками коркового вещества мозговые тяжи составляют тимуснезависимую зону, или В-зону, лимфатических узлов. Лимфа протекает через лимфатические узлы по синусам — пространствам, содержащим ретикулярную ткань, и ограниченным капсулой и трабекулами с одной стороны и узелками и мозговыми тяжами — с другой. Различают краевые, промежуточные и воротный синусы. Лимфа из последнего по лимфатическому сосуду выходит в области ворот.

С возрастом лимфатические узелки и их центры размножения постепенно исчезают, понижается фагоцитарная активность макрофагов, разрастается соединительная ткань трабекул, развиваются явления атрофии узлов и замещения их жировой тканью.

Различают следующие группы периферических лимфатических узлов, доступных пальпации:

- 1) затылочные, расположенны на буграх затылочной кости и собирающие лимфу с кожи волосистой части головы и задней части шеи;
- 2) сосцевидные, располагающиеся за ушами области сосцевидного отростка, а предушные - впереди уха на околоушной слюнной железе и собирающие лимфу из среднего уха, с кожи, окружающей ухо, ушных раковин и наружного слухового прохода, вместе они определяются, как околоушные;
- 3) подчелюстные, расположенные под ветвями нижней челюсти и собирающие лимфу с кожи лица и слизистой оболочки десен;
- 4) подбородочные (обычно по одному с каждой стороны) и собирающие лимфу с кожи нижней губы, слизистой оболочки десен и области нижних резцов;

- 5) переднешейные и тонзиллярные, находящиеся спереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы преимущественно в верхнем шейном треугольнике и собирающие лимфу с кожи лица, околоушной железы, слизистых оболочек носа, зева и рта;
- 6) заднешейные, расположенные сзади от грудино-ключично-сосцевидной мышцы перед трапециевидной мышцей преимущественно в нижнем шейном треугольнике и собирающие лимфу с кожи, шеи и частично гортани; группы лимфатических узлов 1-6 нередко объединяют под общим названием – шейные;
- 7) надключичные, расположенные в области надключичных ямок и собирающие лимфу с кожи верхней части груди, плевры и верхушек легких;
- 8) подключичные, расположенные в подключичных областях и собирающие лимфу с кожи грудной клетки, плевры;
- 9) подмышечные, находящиеся в подмышечных ямках и собирающие лимфу с кожи верхней конечности, за исключением V, IV и III пальцев и внутренней поверхности кисти;
- 10) торакальные, располагающиеся внутри от передней подмышечной линии под нижним краем большой грудной мышцы и собирающие лимфу с кожи грудной клетки, париетальной плевры, отчасти легких и молочных желез;
- 11) локтевые или кубитальные, расположенные в желобке двуглавой мышцы и собирающие лимфу от III, IV, V пальцев и внутренней поверхности кисти;
- 12) паховые, расположенные по ходу паховой связки и собирающие лимфу с кожи нижних конечностей, нижней части живота, ягодиц, промежности, с половых органов и заднего прохода;
- 13) подколенные, находящиеся в подколенной ямке и собирающие лимфу с кожи стопы.

В норме размер пальпируемых лимфоузлов 0,5-1,5 см в зависимости от локализации.

У здорового взрослого человека удается пропальпировать следующие периферические ЛУ:

- поднижнечелюстные по 1-3 с обеих сторон (продольный размер от 0,5 до 1 см),
- один-два подбородочных (около 0,5 см);
- несколько поверхностных шейных размером до 0,5 см, чаще в виде цепочек по задним краям кивательных мышц;
- подмышечные – единичные мягкие ЛУ размером до 1 см в виде жировой дольки с небольшим плоским лимфоузлом на ее поверхности;
- паховые - вдоль пупартовой связки и в бедренном треугольнике по 1-3 лимфоузла размером 0,5 – 1,5 см

Следует учитывать, что за лимфатические узлы могут ошибочно принимать доброкачественные опухоли: фибромы, липофибромы, нейрофибромы, фиброксантомы, липомы, околоушные и подчелюстные слюнные железы, дольки молочных желёз, расположенные близко к подмышечной области или лимфангиомы и лимфгемангиомы.

Лимфатические узлы — высокореактивные структуры. Они чувствительны к действию различных повреждающих факторов (радиации, инфекции, интоксикации и др.), стереотипным результатом данных воздействий является развитие лимфаденопатии.

Лимфоаденопатия – это симптомокомплекс, основным признаком которого является увеличение лимфатических узлов с нарушением их структуры и функции.

Лимфаденопатии в клинической практике встречаются при большой группе различных заболеваний, в которых они являются всегда вторичными.

Механизмы увеличения размеров лимфатических узлов:

- повышение содержания нормальных лимфоцитов и макрофагов, в сочетании с увеличением кровотока (до 10-25 раз) в ответ на антигенную стимуляцию,
- инфильтрация воспалительными клетками при инфекциях вовлекающих лимфоузлы;
- пролиферация опухолевых, злокачественных лимфоцитов и макрофагов непосредственно в лимфоузле;
- инфильтрация метастазирующими злокачественными клетками;
- инфильтрация лимфоузла макрофагами, переполненными неметаболизированными липидами (болезнь Гоше, Ниманна–Пика).

Классификация ЛАП

Принципиально важным в клинической практике является разделение лимфаденопатий по степени распространения:

- локализованные
- генерализованные

В соответствии с этиопатогенетическими вариантами развития также различают следующие виды ЛАП:

I. Воспалительные заболевания:

1. острый лимфаденит;
2. хронический неспецифический лимфаденит;
3. гранулематозные эпителиоидноклеточные лимфадениты (туберкулезный, бруцеллезный, сифилитический, туляремийный, саркоидоз Бека и др.);

4. вирусные лимфадениты (ВИЧ, Эпштейн-Барр вирус, цитомегаловирус, аденовирус, краснуха, корь и др.).

II. Реактивные невоспалительные гиперплазии лимфоузлов: при коллагенозах (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит: синдром Стилла, синдром Фелти), аллергических дерматитах, эндокринных заболеваниях (надпочечниковая недостаточность, тиреотоксикоз), некоторых анемиях, тезаурисмозах (болезнь Гоше), приеме лекарств.

III. Злокачественные заболевания с вовлечением лимфоузлов:

1. лейкозы;
2. злокачественные лимфомы;
3. метастатические опухоли лимфоузлов.

План самостоятельной работы студентов:

При **опросе** и **осмотре** больного следует обратить внимание на:

1. Жалобы – чрезвычайно разнообразны, в зависимости от основного состояния. Непосредственно с ЛАП могут быть связаны жалобы пациента на пальпируемое образование, болезненное при пальпации или безболезненное, изменение кожи и мягких тканей над вовлеченным лимфоузлом, либо в связанной области, а также синдром сдавления прилежащих образований, с нарушением функции последних – развитие отеков конечностей, лимфэдемы, изменение кожных покровов, боли в регионах иннервации, при увеличении висцеральных лимфоузлов – сдавление дыхательных путей с формированием дыхательной недостаточности, синдрома верхней полой вены, портальной гипертензии с соответствующими проявлениями. Важнейшим диагностическим моментом является определение врачом распространенности ЛАП – локализованной либо генерализованной формы, что определяет курс дальнейшего диагностического поиска. Кроме того, при расспросе пациента необходимо уделить внимание жалобам, не связанным с изменениями лимфоузлов, указывающим на характер основного заболевания, которое и определяет тактику ведения пациента. К таким проявлениям относится выраженный интоксикационный синдром, сопровождающий инфекционный процесс, травматические поражения кожи и мягких тканей в связанной с лимфоузлом области, ангина (инфекционный мононуклеоз), кашель, одышка (туберкулез, саркоидоз, опухоли средостения), кровохарканье (туберкулез, рак легкого), дисфония (опухоль гортани) триада симптомов опухолевой интоксикации: профузная ночная потливость, лихорадка выше 38⁰С (в отсутствие локализованной инфекции), потеря более 10% массы тела менее чем за 6 месяцев; кожный зуд (проявление системных заболеваний соединительной ткани, частый симптом сопровождающий развитие лимфомы Ходжкина), появление сыпи (рожа, инфекционные болезни, системные васкулиты), ощущение дискомфорта в животе, особенно после еды (частое проявление спленомегалии на фоне лимфопролиферативных заболеваний), дисфагия (опухоль пищевода) тошнота, рвота (инфекционные болезни, опухоль желудка)

диарея (инфекционные заболевания, ВИЧ), костные боли (метастатическое поражение костей скелета, острые лейкозы), суставные боли (системные заболевания соединительной ткани, инфекционный мононуклеоз, бруцеллез), изменение цвета и количества мочи (системные васкулиты) а так же жалобы, специфичные для инфекционных очагов различных локализаций (отит, паротит, периодонтит, кисты зубов, парапроктит), и неспецифические проявления, такие как слабость, сонливость, и снижение работоспособности.

2. Анамнез заболевания – при сборе анамнеза необходимо подробно расспросить пациента о наличии заболеваний, в том числе инфекционных (вирусных, бактериальных, паразитарных, вызванных микобактериями), которые могут привести к развитию ЛАП, с особым вниманием эпиданамнез: контакт с инфекционными больными (краснуха, инфекционный мононуклеоз, туберкулез), употребление сырого мяса, молока (токсоплазмоз, бруцеллез) заболевание туберкулезом в анамнезе, недавние переливания крови или трансплантации (цитомегаловирус, ВИЧ) случайные половые связи, работа в сфере коммерческого секса (ВИЧ, сифилис, герпес, цитомегаловирус, гепатит В), внутривенное введение наркотиков (ВИЧ, инфекционный эндокардит, гепатит В), нападения кошек (болезнь кошачьих царапин, токсоплазмоз), поездки в страны Африканского континента, Средней Азии (лейшманиоз, бубонная чума, лепра).

Отдельно выяснить, не принимает ли пациент лекарственные препараты, способные вызвать развитие ЛАП, к числу которых можно отнести аллопуринол, атенолол, карбамазепин, цефалоспорины, препараты золота, гидралазин, пенициллин, фенитоин, пириметамин, хинидин, сульфаниламиды.

Важно обратить внимание на длительность, последовательность и темп развития изменений лимфоузлов у данного пациента, порядок появления новых жалоб и симптомов, а так же проанализировать имеющуюся медицинскую документацию, если пациент ранее проходил обследование по поводу ЛАП.

3. Анамнез жизни – обратить особое внимание на профессиональный анамнез: охотники, работники ферм, скотобоен, производства меха (туляремия, сибирская язва, бруцеллез, эризипелоид), вредные производства, контакт с токсичными веществами и ионизирующим излучением.

При сборе семейного анамнеза следует обратить внимание на наличие проявлений лимфаденопатии у близких родственников - родители, братья и сестры и т.д. (тезауризмозы)

4. Объективное обследование – представляет собой поэтапную оценку состояния основных органов с систем.

Кожа и ее придатки, слизистые: бледность кожи и слизистых (анемические проявления), желтушность кожи и слизистых (патология печени, инфекционное или метастатическое поражение печени), пятнистые, папулезные, пузырьковые высыпания на коже (вирусные инфекции), инфильтраты в коже часто с некрозом в центре (лейкемиды, очаги септикопиемических отсевов), петехиальная сыпь (системные заболевания соединительной ткани),

петехиальные, синячковые кровоизлияния, кровоточивость слизистых: носовые, десневые кровотечения, конъюнктивальные кровоизлияния и кровоизлияния в склеры, менометроррагии, кровоточивость травмированных тканей (тромбоцитопения, проявления коагулопатии на фоне тяжелой инфекции, солидной опухоли, острого лейкоза), эксфолиации (проявление кожного зуда на фоне лимфомы Ходжкина, системных заболеваний соединительной ткани), пустулезная сыпь, стрептодермия, рожистое воспаление, травматические поражения, кошачьи царапины, язвы (рак кожи), измененные невусы (меланома).

Костно-суставная и мышечная система: генерализованные и локальные костные боли, например, при сдавлении грудной клетки (метастатическое поражение костей скелета, острые лейкозы), суставные боли с характеристикой длительности, времени возникновения, симметричности вовлечения суставов и количества вовлеченных суставов, а так же наличие деформации суставов и признаков воспаления (системные заболевания соединительной ткани, инфекционный мононуклеоз, другие вирусные инфекции), мышечные боли, миастенические проявления (системные заболевания соединительной ткани, вирусные инфекции, паранеопластические проявления на фоне солидных опухолей, лимфом и острых лейкозов, проявления интоксикации на фоне сепсиса).

Лимфатическая система:

Необходимо проведение тщательного обследования всех групп лимфоузлов, в том числе несмежных для исключения генерализованной лимфаденопатии. При этом при обследовании лимфоузлов описывают их по следующим параметрам:

1) локализация увеличения ЛУ (надключичная справа, подмышечная и др.) и /или определение области увеличения группы ЛУ (подчелюстные, заднешейные и т.д.), их симметричность. При наличии локализованной лимфаденопатии необходимо исследовать области, от которых лимфа оттекает в данную группу лимфоузлов, на предмет наличия воспалительных заболеваний, поражений кожи, опухолей;

2) размеры (определяются в см или мм) и форма (округлая или овальная). В большинстве случаев нормальным размером лимфоузлов считается диаметр не более 1 см, локтевой лимфоузел - более 0,5 см, а паховые — более 1,5 см следует считать патологическими. Размер лимфоузлов не дает возможности предположить диагноз. При описании указывается 2 наибольших размера лимфоузла (например 2,5х3,0см).

3)консистенция (эластичные, мягкие, плотные). Лимфоузлы плотные, как камень типичны для ракового поражения, имеют метастатическую природу. Плотные эластичные лимфоузлы подозрительны на наличие лимфомы. Более мягкие лимфоузлы чаще результат инфекционного поражения или воспалительного процесса. При абсцедировании появляется

флюктуация. Тестообразная консистенция характерна для туберкулезного лимфаденита.

4) количество;

5) болезненность (болезненные, безболезненные, болезненные при пальпации). При быстром увеличении лимфоузла в объеме происходит растяжение его капсулы, что вызывает боль. Боль также возникает при воспалительном процессе с нагноением, но может появляться при кровоизлиянии в некротический центр лимфоузла при злокачественном поражении, поэтому наличие или отсутствие боли не является достоверным диагностическим признаком между доброкачественными и злокачественными заболеваниями;

6) изменение кожи над лимфоузлом (воспаление вызывает гиперемию и отек, опухоль как правило не изменяет);

7) связь между собой и окружающими тканями (спаенность, образование конгломератов). Группа лимфоузлов, которая кажется взаимосвязанной и смещается, как единое целое называется конгломератом. Конгломераты лимфоузлов встречаются при доброкачественных (например, туберкулез, саркоидоз, венерическая лимфогранулема) и злокачественных (метастазы рака, лимфомы) заболеваниях.

Нервная система: головокружения, головная боль, любые очаговые и менингеальные проявления (нейролейкоз, вирусное или бактериальное поражение ЦНС, в том числе туберкулезный менингит, кровоизлияния в головной мозг) нарушения сознания разной степени выраженности, боль в регионах иннервации.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, аритмии, гипотония, в том числе ортостатическая, появление или нарастание проявлений стенокардии, отечного синдрома на фоне усугубления проявлений хронической сердечной недостаточности (анемический синдром, интоксикационный синдром).

Дыхательная система: тахипное, одышка (интоксикационный синдром, синдром сдавления), кровохарканье (поражение легочной ткани на фоне инфекции, солидной опухоли), перкуторное расширение корней легких (опухоли средостения), влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация (инфильтративные изменения при инфекции, системных васкулитах), отсутствие дыхания по данным аускультации, притупление перкуторного тона над легочными полями при наличии плеврального выпота, опухолевой массы, синдроме сдавления.

Желудочно-кишечный тракт: кариозные, разрушенные зубы (нагноившиеся кисты зубов, периодонтит), гиперпластический гингивит (острый лейкоз), стоматит, хейлит (лейкоз, вирусная инфекция), поносы (инфекции), гепатомегалия с характеристикой плотности и ровности края печени, болезненности при пальпации (патология печени, острые лейкозы, лимфомы,

метастатическое поражение печени солидной опухолью), спленомегалия с характеристикой плотности, болезненности при пальпации, степени увеличения (острый лейкоз, лимфома, вирусные и бактериальные инфекции, в том числе сепсис), синдром портальной гипертензии, асцит (солидные опухоли, лимфома). Необходимо проведение аноскопии и пальцевого исследования прямой кишки с целью исключения опухолевого процесса и гнойных очагов.

Мочеполовая система: макрогематурия (проявления вирусной инфекции, туберкулезного поражения, системного васкулита), изменения слизистых наружных половых органов (рак полового члена и вульвы), опухоль яичка (рак яичка), орхит, эпидидимит (проявление вирусного поражения, специфической инфильтрации на фоне лейкоза), менометроррагии (рак шейки/тела матки, опухоль яичников).

5. На основании жалоб, анамнеза и объективного исследования формулируется представление о состоянии пациента и выставляется предварительный диагноз, в котором указывается распространение лимфоаденопатии и возможные осложнения, развившиеся на этом фоне.

Например: Генерализованная лимфоаденопатия неясной этиологии с вовлечением шейно-надключичных лимфоузлов: справа, подмышечных лимфоузлов с обеих сторон, лимфоузлов переднего средостения. Осложнения: синдром сдавления верхней полой вены.

6. Наметить план обследования пациента.

Диагностический комплекс при первичном обследовании больного с синдромом лимфоаденопатии:

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ.
- Биохимический анализ крови (общий белок, протеинограмма, АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, щелочная фосфатаза, ЛДГ, триглицериды, креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота, СРБ, ферритин, кислая фосфатаза).
- Коагулограмма (АПТВ, МНО, фибриноген, протромбиновый индекс).
- Общий анализ мочи.
- Посевы крови на высеивание лихорадки (трехкратно), посевы со слизистой ротовой полости, мочи, отделяемого раневых поверхностей.
- Маркеры вирусных инфекций (гепатиты А, В, С, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ).
- Иммунологические маркеры сифилиса.
- Реакция Манту, ПЦР к микобактериям туберкулеза.
- Антитела к двуспиральной ДНК (анти-dsDNA), антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор для исключения СКВ, ревматоидного артрита.
- Трепанобиопсия - гистологическое исследование костного мозга (билатеральная трепанобиопсия при подозрении на лимфому, метастазы солидной опухоли или гранулематозный процесс, консультация препаратов в референс-лаборатории).

- Аспирационная биопсия костного мозга с подсчетом миелограммы, забор костного мозга для цитогенетического исследования, проточной цитометрии, ПЦР-тестирования.
- Эксцизионная биопсия лимфоузла при подозрении на лимфопролиферативное заболевание, метастазы солидной опухоли неизвестной локализации, саркоидоз.
- Проточная цитометрия мононуклеаров костного мозга для исключения гемобластоза.
- Иммуногистохимическое исследование тканей (трепанобиоптата костного мозга, лимфоузла) для исключения злокачественных заболеваний кроветворной ткани (лимфомы, лейкозы) и метастазов солидных опухолей.
- УЗИ брюшной полости (спленомегалия, проявления портальной гипертензии, аномалии развития и положения почек и других органов).
- Эхокардиография (исключение врожденных пороков сердца, очагов инфекции).
- Рентгенография, компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза, позитронно-эмиссионная томография (исключение инфекционных очагов, лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей).
- Сцинтиграфия костей скелета, печени, селезенки (исключение метастатического поражения).

7. Оценить имеющиеся лабораторные данные.

8. Оценить имеющиеся результаты инструментального обследования.

Составить окончательное суждение о пациенте с развернутым клиническим диагнозом, проведением при необходимости дифференциального диагноза, обоснование лечебных процедур и прогноза.

Пример развернутого клинического диагноза:

Основной: Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант IIВ, стадия с поражением лимфоузлов: шейно-надключичных справа, подмышечных с обеих сторон, переднего средостения.

Осложнения: Синдром сдавления верхней полой вены.

Дифференциальный диагноз:

Острые лимфадениты делятся на серозные и гнойные. Пациенты обычно могут указать точное время появления изменений. Увеличение лимфоузла в случае острого лимфаденита всегда болезненно, характеризуется быстрым увеличением одного или группы узлов и сопровождается общей реакцией организма в виде интоксикации и повышения температуры тела до 38-39° С. Лимфатический узел - плотный, резко болезненный при пальпации, отграничен от окружающих тканей, но при отсутствии лечения через 3-4 дня возникают

отечность окружающих тканей, гиперемия кожи над узлом, местное повышение температуры, а затем определяется флюктуация. Кожа над лимфоузлом истончается, становится лоснящейся. В запущенных случаях гнойник самопроизвольно вскрывается наружу.

Если воспаление носит серозный характер, то общие и местные симптомы более сглажены (субфебрилитет, общее недомогание, местно – небольшая припухлость пораженной области, кожа собирается в складку, цвет ее не изменен). В подавляющем большинстве случаев можно выявить очаг инфекции (разрушенный зуб, тонзиллит, панариций и т.д.). Возбудителем лимфаденитов чаще в 92% случаев является патогенный стафилококк и в 8% случаев – смешанная флора.

Хронический неспецифический лимфаденит представляет собой рубцово-измененные ЛУ после острого воспалительного процесса. Чаще такие лимфоузлы сравнительно небольших размеров, плотные, безболезненные, имеют регионарный характер. Наиболее частая их локализация – в области шеи и нижней челюсти. Они могут увеличиваться после повторной назофарингеальной инфекции или обострения хронического тонзиллита. Хронический лимфаденит характеризуется невыраженной острой стадией, что связано с особенностями микрофлоры и ее слабой вирулентностью. Процесс протекает волнообразно, периоды обострения чередуются с ремиссиями. Общее состояние не нарушается. Может быть небольшая слабость, утомляемость, головная боль, субфебрилитет. Местная клиника характеризуется увеличением лимфоузлов, безболезненных при пальпации, кожа подвижна, цвет не изменен, лимфоузлы подвижны, плотноэластичной консистенции.

Туберкулез периферических лимфоузлов чаще отмечается у детей и подростков, реже у взрослых. Может являться самостоятельной формой туберкулеза, однако гораздо чаще сочетается с туберкулезом другой локализации. Характерно поражение шейных и подчелюстных, реже подмышечных и крайне редко паховых и кубитальных лимфоузлов. Классически описывается тестообразная консистенция лимфоузла при пальпации (за счет казеозного некроза), однако при длительном нераспознанном течении, когда в процесс вовлекаются окружающие ткани, могут образовываться плотные малоподвижные пакеты лимфоузлов, над лимфоузлом появляется синеватое окрашивание, подвижность кожи уменьшается. При самопроизвольном вскрытии таких образований (холодный абсцесс), образуются длительно незаживающие свищи, что ведет к образованию скрофулодермы. В диагностике большая роль отводится правильному сбору анамнеза, туберкулинодиагностике, а так же цитологическому и гистологическому исследованиям лимфоузла (гранулематозное воспаление, выявление микобактерий туберкулеза).

Саркоидоз — системное заболевание с хроническим течением, характеризующееся образованием неказеифицированных эпителиоидных

специфических гранулем в различных органах и тканях с нарушением их архитектоники. Саркоидоз представляет собой болезнь нарушенной иммунореактивности с особой реакцией организма на воздействие различных факторов окружающей среды. Лимфоаденопатия чаще бронхопульмональная, реже периферическая, характерно поражение легких и бронхов, сопровождающееся одышкой, болями в грудной клетке. Рентгенологическое исследование позволяет обнаружить увеличение внутригрудных лимфатических узлов (преимущественно двустороннее), очаговоподобные тени в легких, диффузную инфильтрацию легочной ткани, плевральную реакцию. Из внегрудных проявлений чаще наблюдаются саркоидоз кожи (по типу узловых эритемы), саркоидозный гепатит (без значительных нарушений функций печени), поражение селезенки, периферических лимфатических узлов (в большинстве случаев шейных, которые увеличены, но безболезненны и не спаяны с окружающими тканями), костей скелета (диффузный остеопороз, кистозные изменения, чаще в дистальных фалангах пальцев кистей и стоп), глаз (саркоидозный иридоциклит с вовлечением сетчатки и сосудистой оболочки глаза, иногда зрительного нерва). Реже встречаются саркоидозный миокардит (проявляется аритмиями и быстро развивающейся сердечной недостаточностью), менингит и менингоэнцефалит (протекают тяжело, как правило, со смертельным исходом), невриты (часто лицевого нерва). Лабораторно можно выявить увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкопению, лимфоцитопению, моноцитоз, при биохимическом скрининге гиперкальциемия. Верификацию осуществляют на основании гистологического исследования биоптатов пораженных органов.

При *инфекционном мононуклеозе* ЛА чаще носит генерализованный характер, прежде всего пальпируются заднешейные ЛУ позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы или реже спереди от нее, и под нижней челюстью. В меньшей степени увеличены подмышечные, локтевые, паховые и трахеобронхиальные ЛУ. Размер ЛУ небольшой; они эластической консистенции, умеренно болезненные, не спаянные между собой, кожей и окружающими тканями; без гиперемии кожи над ними, они подвижны и нет периаденита. Увеличение ЛУ при мононуклеозе сохраняется обычно 3-4 недели, иногда до нескольких месяцев и даже года, но размеры их значительно меньше, чем в острую стадию. Заболевание обычно начинается остро и характеризуется выраженной интоксикацией, фебрильной лихорадкой (устойчивой к антибиотикам), ангиной (от катарального воспаления до язвенно-некротического с образованием фибриновых пленок). В 25% случаев отмечается макулопапулезная (кореподобная) или мелкопятнистая сыпь, которая бесследно исчезает в течение 2-3 суток. С 3 - 5 дня заболевания присоединяется увеличение печени и селезенки (лабораторно может регистрироваться рост билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы), гепатоспленомегалия может сохраняться до 3-4 недель. Основным лабораторным исследованием, на основании которого ставится диагноз инфекционный мононуклеоз, считается развернутая гемограмма. Самыми

характерными изменениями в ней будет умеренный лейкоцитоз, сопровождающийся нейтропенией со сдвигом влево лейкоцитарной формулы. На этом фоне отмечается лимфо- и моноцитоз (рост количества этих клеток происходит более чем в полтора раза). В крови обнаруживаются и атипичные мононуклеары. Эти клетки различного внешнего вида имеют характерную структуру, в частности широкую базофильную цитоплазму. Собственно, именно эти клетки и дали название данному заболеванию. Количество атипичных мононуклеаров составляет 10-12%, а в ряде случаев может вырасти до 90%. Особо стоит указать, что не всегда начальные проявления инфекционного мононуклеоза сопровождаются повышенным содержанием в крови атипичных мононуклеаров: часто даже при ярко выраженных симптомах заболевания они появятся в периферической крови лишь через 2-3 недели. Кроме того, может быть произведен анализ сыворотки крови на ПЦР, а так же серологические реакции с определением IgM и IgG к VCA-антигенам. Распространены серологические реакции Гоффа-Бауэра с эритроцитами лошади и Пауля-Буннеля с эритроцитами барана (титр антител в этом случае составляет 1:32). Однако данные реакции недостаточно специфичны и, как следствие, менее точны и реже применяются для подтверждения диагноза инфекционный мононуклеоз.

Если врач подозревает, что его пациент болен инфекционным мононуклеозом, необходимо обязательно произвести трехкратное исследование для определения наличия антител к антигенам ВИЧ (во время болезни, через 3 месяца и полгода после первой реакции), так как *ВИЧ-инфекция* может давать мононуклеозоподобный синдром на начальной стадии развития. Нередко этому сопутствует лихорадка, артралгии, воспалительные изменения глотки и гортани, поражение легких, конъюнктивит, кандидозы слизистых, диарея. ВИЧ-инфекция протекает с генерализованным лимфаденитом (с увеличением лимфоузлов не менее 2-х групп, кроме паховых) в течение трех и более месяцев. Другие клинические признаки, позволяющие думать о возможности ВИЧ-инфекции: персистирующая гепато- и спленомегалия в течение трех и более месяцев; лихорадка выше 38 С продолжительностью не менее одного месяца; персистирующая диарея (стул частотой 3 раза в день и чаще) в течение месяца и более; дефицит массы тела стойкий, немотивированный; упорный кандидоз слизистой оболочки полости рта; в гемограмме – анемия, нейтропения, лимфоцитопения, тромбоцитопения, увеличение эозинофилов; резкое увеличение иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови, а так же гамма-глобулинов и особенно циркулирующих иммунных комплексов.

Увеличение лимфатических узлов может вызвать также *цитомегаловирусная инфекция*. Приобретенная цитомегалия может протекать по типу мононуклеозоподобного синдрома, иногда с преимущественным поражением легких (по типу матового стекла), желудочно-кишечного тракта (немотивированная диарея), печени, сетчатки глаза. Лабораторная верификация основана на методах ПЦР диагностики (качественное и количественное определение вируса в сыворотке крови), и титра Ig M и G.

При лимфоаденопатиях, обусловленных **аденовирусной инфекцией, гриппом** чаще всего увеличиваются лимфоузлы шейных групп, реже наблюдается генерализованная лимфаденопатия. Начало заболевания - в основном острое, протекает с высокой температурой, явлениями конъюнктивита, назофарингита и характерных экзантем, в анализах крови отмечается лимфоцитоз. Аденовирусная инфекция чаще сопровождается генерализованной ЛА. Увеличиваются не только периферические, но и висцеральные ЛУ, в частности мезентериальные, особенно в илеоцекальной области, что нередко симулирует клинику острого живота. Лабораторная диагностика основана на серологических реакциях и ПЦР.

С лимфаденопатией протекает и **инфекционный лимфоцитоз, вызываемый энтеровирусами**. Клинические проявления заболевания, как правило, отсутствуют, диагноз устанавливают случайно при исследовании периферической крови. Однако у 50% отмечается незначительное повышение температуры тела, сохраняющееся 1-3 дня. У этих пациентов могут определяться признаки инфекции верхних дыхательных путей, абдоминальный синдром, протекающий либо в виде картины острого живота, либо с болями брюшной стенки (миалгия), либо в виде кишечной колики, иногда по типу энтероколита. Редко наблюдаются энцефалитный и менингеальный синдромы. Указанные симптомы могут сопровождаться кратковременным появлением кожной сыпи (полиморфно-эритемного, коревидно- или скарлатиноподобного характера). В анализе крови определяется лейкоцитоз от 30–40 до 100 – 150x10⁹/л с лимфоцитозом (70-90% и более). Лимфоцитоз наиболее высокий в течение 1-ой недели болезни, нормализация показателей крови происходит в течение 3 недель – 3 месяцев.

При **доброкачественном лимфоретикулезе («болезнь кошачьих царапин»)** наблюдается лихорадка до 2 месяцев, нарушение общего состояния и остро или подостро протекающего лимфаденита. На месте внедрения возбудителя (*Bartonella henselae*) образуется первичный шанкр, который проходит несколько стадий – пятно, папулу, везикулу, пустулу с последующим появлением корки. Лимфоаденопатия обычно наблюдается в одной группе, но может быть и множественной. Расположение увеличенных ЛУ зависит от входных ворот (наиболее часто поражаются локтевые, подмышечные, паховые и подколенные ЛУ). Их размеры обычно небольшие, в результате периаденита они малоподвижны, умеренно болезненны, плотноватой консистенции. Кожа над ними синюшной окраски. Иногда имеется лимфангоит. В течение 2-4 недель ЛУ медленно нагнаиваются, появляется флюктуация с последующим образованием фистул и отделением кремовато-желтоватого гноя, содержащего большое количество фибрина. Возможны поражения легких (атипичные пневмонии), периферической и центральной нервной системы (неврит, менингит, миелит). В крови характерных изменений нет. Внутривенная проба со специфическим аллергеном положительна. В последнее время применяют ИФА с антисывороткой и ПЦР. При гистологическом исследовании биоптатов лимфатических узлов можно обнаружить возбудитель.

ЛА относится к довольно постоянным признакам *краснухи, кори*. Физикально у пациентов может определяться генерализованная лимфоаденопатия (лимфоузлы чаще мелкие, безболезненные, неспаянные с окружающими тканями, регионы их наибольшего увеличения часто специфичны для «детских» вирусных инфекций, может выявляться незначительная гепатоспленомегалия, при пальпации имеют мягкоэластическую консистенцию, может быть умеренная болезненность).

Заболеванием, проявляющимся ЛА так же является *туляремия*. Независимо от пути проникновения возбудителя обычно начинается с повышения температуры тела до 38-40° С, развития интоксикации, проявляющейся слабостью, болями в мышцах, головной болью. *Лихорадка* чаще всего ремиттирующая, но может быть и постоянной, интермиттирующей или волнообразной (две – три волны). При осмотре отмечается гиперемия лица, конъюнктивы и слизистых оболочек ротовой полости, носоглотки, пастозность, инъекция склер. В некоторых случаях обнаруживают экзантему (сыпь на коже) различного типа. Отмечается брадикардия, артериальное давление понижено. Спустя несколько дней после начала лихорадки проявляется гепатоспленомегалия. В случае, если входными воротами инфекции служат кожные покровы, развивается бубонная форма, представляющая собой регионарный *лимфаденит*. Поражаться могут подмышечные, паховые, бедренные лимфатические узлы, при дальнейшем распространении могут отмечаться вторичные бубоны. Пораженные ЛУ увеличены в размере (иногда достигая величины куриного яйца), с отчетливыми контурами, первоначально болезненны, затем боль уменьшается и стихает. Постепенно бубоны рассасываются (зачастую в течение нескольких месяцев), склерозируются либо нагнаиваются, формируя абсцессы, которые затем вскрываются на кожу с образованием свища. В первые дни заболевания в крови нейтрофильный лейкоцитоз, в дальнейшем общее количество лейкоцитов падает, увеличивается концентрация фракций лимфоцитов и моноцитов. Специфическая серологическая диагностика производится с помощью РА и РНГА (реакции прямой агглютинации и непрямой гемагглютинации). При прогрессировании заболевания происходит нарастание титра специфических антител. С 6-10 дня после начала заболевания возможно определение туляремии с помощью иммуно-флюоресцентного анализа - наиболее чувствительный в отношении туляремии серологический тест. Для ранней диагностики (в первые дни лихорадки) можно применять ПЦР.

Картина *токсоплазмоза* очень разнообразна, поэтому диагноз труден и часто бывает ошибочным. Для иммунологической диагностики токсоплазменной инвазии предложены аллергическая реакция — кожная проба с токсоплазмином (КП), серологическая реакция Сейбина — Фельдмана (РСФ), реакция связывания комплемента (РСК) в стандартном варианте и капельной модификации, реакция непрямой гемагглютинации — РНГА, реакция непрямой иммунофлюоресценции — РНИФ и реакция энзим-меченых антител — РЭМА, которая относится к типу антигеннейтрализующих реакций и основана на

принципе потери восприимчивости паразитической клеткой, на которую воздействовали специфическими антителами, способности прижизненно воспринимать краску; при этом в качестве антигена используют живые токсоплазмы.

Воспалительные изменения в ЛУ при *бруцеллезе* принято делить на острые, подострые и хронические. В зависимости от пути заражения (алиментарный, пылевой, контактный) в патологический процесс вовлекается лимфоидный аппарат различных локализаций. При алиментарном пути заражения сначала появляются увеличенные шейные ЛУ. При контактном пути отмечаются лимфадениты локтевые, подмышечные, паховые, бедренные и других локализаций. Исходами их могут быть рассасывание, гноевидное размягчение, самоизъязвление с образованием глубоких и длительно существующих свищей, склерозирование. Помимо лимфоаденопатии, при бруцеллезе под кожей отмечаются мелкие уплотнения (целлюлиты) или затвердения (фиброзиты) веретенообразной формы. Локализация их разнообразна и может меняться у одного и того же больного на протяжении болезни. Патогномоничным признаком для бруцеллеза считают фиброзиты в пояснично-крестцовой области, которые могут сочетаться с болезненностью при надавливании на крестцово-поясничное сочленение (бруцеллезный сакроилеит). У разных больных возможно сочетание ЛА с гепатолиенальным синдромом, поражением опорно-двигательного аппарата и других органов и систем.

В последние годы широкое распространение получил *хламидиоз (паховый гранулематоз)* являющийся инфекцией, передающейся главным образом половым путем. При нем встречаются регионарные лимфадениты, преимущественно одиночные: паховые одно- или двусторонние, реже микроаденопатия других групп ЛУ. Они плотноваты при пальпации, болезненные, не спаяны с окружающими тканями. Кроме того, у больных хламидийной инфекцией наряду с увеличенными ЛУ чаще отмечается субфебрильная температура. При сборе анамнеза можно установить наличие первичного аффекта – небольшую быстропроходящую эрозию, определяющуюся за 1,5-2 месяца до появления регионарной лимфоаденопатии и общей реакции. Увеличенный лимфоузел может нагнаиваться и вскрываться с последующим рубцеванием, при этом гноеродная флора не выявляется, а в посевах роста хламидий нет (так как вне клеток возбудитель не размножается). Верификация серологическая, ПЦР диагностика.

При *первичном сифилисе* выявляются плотные и болезненные ЛУ ближайšie к месту внедрения возбудителя сифилиса. Они появляются приблизительно через 1 неделю после образования первичной сифиломы. К концу первичного периода (6-8 недель) отмечается увеличение различных групп ЛУ (генерализованная) в сочетании с появлением общих симптомов заболевания (розеолезная сыпь на туловище, лице, корона Венеры). Диагноз подтверждается при помощи серологических реакций.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз состояние, обусловленное неконтролируемой гипервоспалительной реакцией. Пусковым механизмом чаще всего являются опухоли, системные заболевания соединительной ткани, метаболические заболевания инфекции (чаще вирусные). Диагностические критерии изложены в методических рекомендациях «дифференциальная диагностика панцитопений».

При проведении дифференциального диагноза лимфаденопатий следует помнить о наличии так называемых реактивных гиперплазий лимфоузлов. Они возникают на фоне различных заболеваний. Характерной особенностью реактивных ЛА является преобладание пролиферативных процессов. ЛА могут быть при коллагенозах, особенно часто при **системной красной волчанке, болезни Стилла, синдром Фелти (вариант ревматоидного артрита), болезни Шегрена**. ЛА чаще носит генерализованный характер, может предшествовать выраженным клиническим симптомам, сочетается с субфебрилитетом (или немотивированной фебрильной лихорадкой), похудением, артритами, поражением кожи и слизистых, гепатоспленомегалией, серозитами и поражением почек. В основе диагностики лежат иммунологические тесты.

Лимфаденопатия медикаментозная может быть вызвана производными гидантоидина (дифенин и др.) – противосудорожными препаратами, аллопуринолом, противолепрозными средствами (используются в гастроэнтерологии для лечения хронических колитов, в ревматологии – для лечения артритов и спондилоартритов, особенно ассоциированных с антигеном гистосовместимости HLA B-27), атенололом, каптоприлом, пенициллинами, цефалоспоридами, сульфаниламидами. Уменьшение размеров ЛУ отмечается через 2-3 недели после отмены препарата. Также возможна и **поствакцинальная лимфаденопатия**, развивается через 2-3 недели с момента выполнения прививки и может носить регионарный характер по отношению к месту вкола или генерализованный. Размеры лимфоузлов редко превышают 1,5-2,0см, обычно мягко-эластической консистенции без признаков воспалительной реакции вокруг.

При первичных иммунодефицитных состояниях, в частности при **хронической гранулематозной болезни**, характерна генерализованная ЛА. Суть нарушений состоит в том, что нейтрофилы и моноциты способны поглощать, но не уничтожать микроорганизмы с каталазопозитивными свойствами (золотистый стафилококк, серрации, аспергилус, кандиды) и большинство грамотрицательных бактерий. Процесс киллинга каталазонегативных микробов (пневмококки) осуществляется нормально. Заболевание протекает с рецидивирующими гнойными процессами и образованием множественных гранул в различных органах. Гранулематозная природа инфекционных поражений напоминает инфекции микобактериями. У большинства больных обнаруживается гепато- и спленомегалия. В настоящее время известны 4 различных молекулярных

дефекта: X-хромосомно-связанный рецессивный дефект тяжелых цепей цитохрома B558; аутосомно-рецессивно наследуемый дефект легких цепей цитохрома B558; дефект 47 kd цитозолфактора; дефект 65 kd цитозолфактора. При современных методах лечения (антимикробные препараты – бактрим, антибиотики, рифампицин, амикацин, трансфузии лейкоцитарной массы, хирургическое лечение гранулематозных очагов) хроническая гранулематозная болезнь перестает быть фатальным заболеванием, дети достигают подросткового возраста и становятся взрослыми.

При *общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГ)* наблюдается гиперплазия ЛУ, лимфоидного глоточного кольца; иногда увеличиваются размеры селезенки. Развитие заболевания связано с нарушением способности В-лимфоцитов трансформироваться в плазмоциты. Ведущими клиническими проявлениями ОВГ также являются рецидивирующие или хронические микробно-воспалительные процессы ЛОР-органов (синуситы, отиты), легких (хроническая пневмония), хронические расстройства пищеварения, а также гнойные поражения. Пациенты с ОВГ не формируют специфического иммунитета при вакцинации (например, привитые против коклюша дети болеют также, как и непривитые). У 1/3 больных имеется анемия, сходная с пернициозной. Согласно сообщению научной группы ВОЗ (1983), у больных могут отмечаться 3 варианта клинико-иммунологических отклонений: нормальное число циркулирующих В-лимфоцитов, но исключительно с мембранными иммуноглобулинами типа IgM и IgD; несекретирующие В-лимфоциты (блок секреции); нормальное число или увеличение В-лимфоцитов с одним, двумя или тремя изотопами Ig (неполная дифференцировка).

Болезнь Гоше (глюкозилцерамидный липидоз) — наследственное заболевание, является самой распространённой из лизосомных болезней накопления. Развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, которая приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях, включая селезёнку, печень, лимфоузлы, почки, лёгкие, мозг и костный мозг. В зависимости от вида мутации гена глюкозилцереброзидазы различают три типа заболевания. Предположить наличие заболевания можно у пациента с необъяснимой гепатоспленомегалией и в ряде случаев лимфоаденопатией, цитопенией и симптомами поражения костей. Диагноз подтверждают данными энзимодиагностики (активность кислой β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови), молекулярного анализа (выявление мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы), морфологического исследования костного мозга (клетки Гоше).

Болезнь Нимана - Пика (сфингомиелиноз), характеризуется накоплением сфингомиелина вследствие снижения активности фермента сфингомиелиназы, катализирующего гидролиз с образованием фосфорилхолина и церамидных остатков. Первичным биохимическим

дефектом является дефицит фермента, катализирующего гидролиз сфингомиелина; при этом происходит накопление и отложение сфингомиелина и холестерина в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и в мозге. Заболевание начинается в возрасте 3-5 мес с анорексии, рвоты, раздражительности, затем наступает апатия. Происходит увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов. Они становятся плотными, болезненными. Вначале отмечается остановка общего развития, затем утрата моторных навыков. Теряется интерес к окружающему. Выявляются гипертонус, реже гипотония мускулатуры, эпилептические припадки, уменьшение болевой чувствительности. У больных снижается острота зрения, затем наступают слепота и глухота. У 20-60 % больных обнаруживается вишневое пятно на глазном дне. Выделяют три основных типа болезни Ниманна-Пика - А, В и С, которые различаются временем начала заболевания, тяжестью неврологических и висцеральных проявлений. Лабораторная диагностика основана на обнаружении в биопсийном материале лимфатического узла, печени или селезенки сфингомиелина. В лейкоцитах и культуре фибробластов находят снижение содержания или отсутствие фермента.

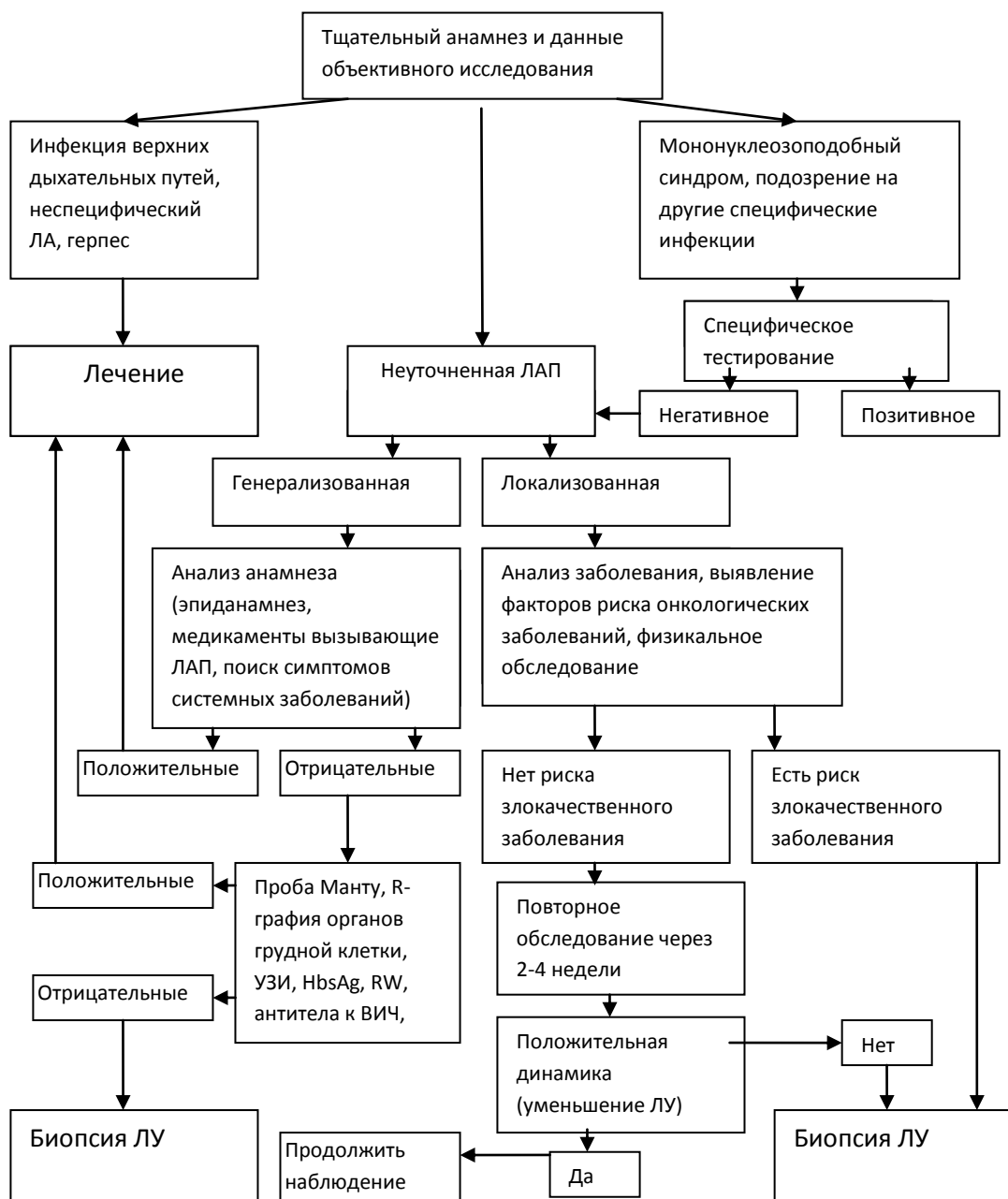
При наблюдении за больными с гиперплазией лимфоузлов, исключении у них инфекционной или реактивной природы заболевания, отсутствии положительной клинической динамики или регрессии размеров лимфоузлов в первую очередь следует думать о злокачественных заболеваниях (**лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз, болезнь Вандельстрема, острые лейкозы**). Пальпаторно такие лимфоузлы чаще имеют плотную консистенцию, часто образуют конгломераты, обычно безболезненны при пальпации, не имеют признаков воспаления окружающих тканей. Наличие панцитопении в анализе крови или лейкоцитоза с «лейкемоидным провалом» в формуле свидетельствует о высокой вероятности **острого лейкоза**. Диагноз верифицируется на основании аспирационной биопсии костного мозга (более 20% бластов в миелограмме). Чаще всего лимфаденопатия выявляется при острых лимфобластных лейкозах, а так же при миеломонобластном и монобластном лейкозе. Выявление в гемограмме лейкоцитоза в сочетании с абсолютным лимфоцитозом (более $5 \times 10^9/\text{л}$) свидетельствует о возможности **хронического лимфолейкоза**, диагноз подтверждается аспирационной биопсией костного мозга (более 30% лимфоцитов в миелограмме, а так же иммунофенотипированием лимфоцитов периферической крови или костного мозга: CD19+, CD20+, CD23+, CD5+). Течение **лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом** часто сопровождается общими симптомами опухолевой интоксикации (профузная ночная потливость, фебрильная лихорадка, потеря более 10% массы тела менее чем за 6 месяцев), неспецифическими симптомами (упорный кожный зуд), а так же различными неспецифическими изменениями гемограммы (нормохромная анемия, тромбоцитоз/тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, эозинофилией [лимфома Ходжкина] или лимфоцитоз [неходжкинские лимфомы]), при биохимическом исследовании выявляется увеличение уровня

ЛДГ, церуллоплазмина, гаптоглобина. Диагноз всегда подтверждается только на основании эксцизионной биопсии лимфоузла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. **Макроглобулинемия Вандельстрема** в 30% случаев сопровождается лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, клинически заболевание проявляет себя синдромом гипервязкости, характерно развитие нейропатии, синдрома Рейно, геморрагическим синдромом на фоне угнетения агрегации тромбоцитов и угнетения высвобождения факторов свертывания, в крови может наблюдаться абсолютный лимфоцитоз, отмечается увеличение уровня иммуноглобулина М > 30г/л, и лимфотарная инфильтрация костного мозга (часто плазматизированные лимфоциты) с иммунофенотипом В-лимфоцитов. При подозрении на **метастатическую природу** метаплазии лимфоузлов оптимальным так же является не пункционная, а эксцизионная биопсия, так как в гистологическом препарате возможно выполнение ИГХ-исследования с целью верификации первичной опухоли и дополнительных прогностических факторов, определяющих таргетную терапию солидных опухолей.

Эксцизионная биопсия лимфоузла при многих патологических состояниях является наиболее информативным методом диагностики, выявляя различные по своей природе морфологические изменения: явления гиперплазии при антигенной стимуляции, признаки острого и хронического воспаления с диффузным поражением лимфатического узла или очаговыми специфическими и неспецифическими изменениями, как реакция на вирусы, микробы, грибы или животные паразиты.

Общий алгоритм дифференциального диагноза представлен на рис.2

Рис.2 Алгоритм дифференциального диагноза лимфаденопатии



Тестовый контроль исходного уровня знания студентов:

1. Выберите несколько правильных ответов.

Функции лимфатического узла:

- 1) Барьерно-фильтрационная.
- 2) Гемопоэтическая.
- 3) Иммунная.

2. Выберите несколько правильных ответов.

В корковом веществе лимфоузла происходит:

- 1) Дифференцировка Т-лимфоцитов.
- 2) Антигензависимая пролиферация В-лимфоцитов.
- 3) Созревание плазматических клеток.
- 4) Дифференцировка В-лимфоцитов в предшественники плазматических клеток.

3. Укажите правильный ответ.

Паракортикальная зона лимфатического узла:

- 1) Выполняет только барьерно-фильтрационную функцию.
- 2) Является тимусзависимой зоной, в которой происходит бласттрансформация Т-лимфоцитов.
- 3) Представляет собой ретикулиновый каркас лимфоузла.
- 4) Является зоной, в которой происходит избирательный апоптоз аутоиммунных В-лимфоцитов.

4. Выберите несколько правильных ответов.

У здорового человека можно пропальпировать:

- 1) Подмышечные лимфоузлы.
- 2) Кубитальные лимфоузлы.
- 3) Околоушные лимфоузлы.
- 4) Паховые лимфоузлы.
- 5) Поднижнечелюстные лимфоузлы.

5. Выберите правильные утверждения.

Лимфоаденопатия - это:

- 1) Симптомокомплекс, основным признаком которого является увеличение лимфоузлов с нарушением их структуры без нарушения функции.
- 2) Симптомокомплекс, основным признаком которого является увеличение лимфоузлов с нарушением их структуры и функции.
- 3) Симптомокомплекс возрастной инволюции лимфоузлов с замещением их жировой тканью.

6. Выберите правильный ответ.

Эксцизионная биопсия лимфоузла:

- 1) Выполняется при подозрении на инфекционный мононуклеоз.
- 2) Материал биопсии, получаемый в результате процедуры подлежит цитологическому исследованию.
- 3) Материал биопсии, получаемый в результате процедуры подлежит гистологическому исследованию.

4) Является травмирующей процедурой с высоким риском летального исхода и может использоваться только в исключительных случаях.

7. Укажите правильные ответы.

По степени распространения выделяют следующие варианты лимфаденопатий:

- 1) мигрирующие;
- 2) генерализованные;
- 3) персистирующие;
- 4) локализованные;

8. Выберите правильные ответы.

Гранулематозные эпителиодноклеточные лимфадениты характерны для:

- 1) туберкулеза;
- 2) саркоидоза;
- 3) ВИЧ-инфекции;
- 4) туляремии;
- 5) болезни Гоше;
- 6) бруцеллеза;
- 7) сифилиса;

9. Выберите правильные ответы.

К тезауризмам относят:

- 1) болезнь Гоше;
- 2) синдром Фелти;
- 3) анемия Фанкони;
- 4) болезнь Нимана – Пика;

10. Выберите правильные ответы.

Лимфаденопатии, индуцированные вирусной инфекцией:

- 1) Гораздо чаще бывают генерализованными.
- 2) Пальпируемые лимфоузлы имеют плотную консистенцию и спаяны с окружающими тканями.
- 3) Пальпируемые лимфоузлы имеют мягко-эластическую консистенцию, безболезненны или умеренно болезненны.
- 4) Часто сопровождаются изменениями гемограммы в виде лимфоцитоза или лимфопении.

Вопросы тестового рейтинг-контроля студентов:

1. Выберите один правильный ответ.

Следующие размеры лимфоузлов считаются нормой:

- 1) Паховые не более 1,5x1,5см.
- 2) Любые периферические не более 2,0x2,0см.
- 3) Внутригрудные лимфоузлы не более 2,5x1,5см.
- 4) Любые лимфоузлы, кроме паховых, не более 1,0x1,0см.

2. Выберите несколько правильных ответов.

Инфекционный мононуклеоз:

- 1) Заболевание, вызываемое вирусом Эпштейн-Барр.
- 2) Является облигатным предлейкозом.
- 3) Заболевание, вызываемое цитомегаловирусом.
- 4) Требуется обязательного дополнительного обследования на ВИЧ.
- 5) Чаще диагностируется у лиц старше 40 лет.

3. Выберите один правильный ответ.

Сочетание панцитопении с лимфоаденопатией характерно для:

- 1) Болезни Гоше.
- 2) Острого лейкоза.
- 3) Острого гнойного лимфаденита на фоне стафилококковой инфекции.
- 4) ВИЧ-инфекции.
- 5) Бруцеллеза.
- 6) Хронического лимфолейкоза.

4. Выберите несколько правильных ответов.

К клиническим проявлениям саркоидоза относятся:

- 1) узловатая эритема;
- 2) иридоциклит;
- 3) внутригрудная лимфоаденопатия;
- 4) кистозные изменения дистальных фаланг пальцев кистей и стоп;
- 5) гипоплазия поджелудочной железы;
- 6) очаговоподобные тени в легких;

5. Выберите несколько правильных ответов.

Доброкачественный лимфоретикулез:

- 1) Это «болезнь кошачьих царапин».
- 2) Вызывается *Bartonella henselae*.
- 3) Составляющий компонент Синдрома Фелти.
- 4) Составляющий компонент вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.
- 5) Сопровождается поражением легких, периферической и центральной нервной системы.

6. Выберите несколько правильных ответов.

Для бруцеллеза характерно:

- 1) Гноевидное расплавление лимфоузлов с формированием длительно незаживающих свищей.
- 2) Формирование фиброзитов в пояснично-крестцовой области .
- 3) Развитие сакроилеита.
- 4) Гепатолиенальный синдром.
- 5) Казеозный некроз лимфоузлов.

7. Выберите правильный ответ.

Паховый гранулематоз, заболевание вызываемое:

- 1) Микоплазмами.
- 2) Хламидиями.
- 3) Микобактериями.
- 4) ВИЧ.
- 5) Аденовирусами.
- 6) Энтеровирусами.

8. Выберите правильные ответы.

Медикаментозная лимфоаденопатия может быть обусловлена приемом:

- 1) Аллопуринола.
- 2) Каптоприла.
- 3) Бисептола.
- 4) Цианкобаламина.
- 5) Атенолола.
- 6) Имипинема.
- 7) Ципрофлоксацина .

9. Выберите несколько правильных ответов.

Лимфоаденопатия на фоне ВИЧ-инфекции:

- 1) Носит генерализованный характер.
- 2) Часто сочетается с панцитопенией в гемограмме.
- 3) Может сопровождаться резким увеличением уровня иммуноглобулинов G в сыворотке.
- 4) Сопровождается развитием гиперхромной макроцитраной анемии.
- 5) Может сопровождаться увеличением циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке.

10. Выберите насколько правильных ответов.

Хроническая гранулематозная болезнь:

- 1) Является вариантом первичного иммунодефицита.
- 2) Является проявлением ВИЧ-инфекции в стадии СПИД.
- 3) Обусловлена нарушением способности нейтрофилов и моноцитов уничтожать микроорганизмы с каталазопозитивными свойствами .

- 4) Является врожденным заболеванием, обусловленным нарушением метаболизма меди.
- 5) Является приобретенным заболеванием, обусловленным снижением защиты клеток от комплемент опосредованного лизиса.

Ответы на тесты исходного уровня

№ вопроса	№ ответа	№ вопроса	№ ответа
1	1,2,3	6	3
2	2,4	7	2,4
3	2	8	1,2,4,6,7
4	1,4,5	9	1,4
5	2	10	1,3,4

Ответы на тесты рейтинг-контроля

№ вопроса	№ ответа	№ вопроса	№ ответа
1	1,4	6	1,2,3,4
2	1,4	7	2
3	1,2,4	8	1,2,3,5
4	1,2,3,4,6	9	1,2,3,5
5	1,2,5	10	1,3

Ситуационная задача 1

Женщина 56 лет госпитализирована в гематологический стационар с диагнозом Т-клеточная лимфома для первичного стадирования и начала специфической терапии. При сборе анамнеза установлено, что считает себя больной в течение последних 6 месяцев, когда на фоне выраженных эмоциональных переживаний отметила появление упорных болей в грудном отделе позвоночника. Обратилась к терапевту по месту жительства (диагноз - остеохондроз), назначен прием кетопрофена. На 2й день приема кетопрофена – тошнота, исчезновение аппетита, жидкий стул, прием препарата прекратила. Повторно осмотрена терапевтом – назначен прием мезим форте и вольтарен. В течение 7-10 дней улучшение состояния – уменьшение болей в позвоночнике, появление аппетита

На момент первичного обращения выполнено ФЛГ (без патологии), маммография (фиброаденоматоз с преобладание фиброзной ткани), осмотр гинеколога (кандидозный вульвовагинит)

Ухудшение состояния через 2 месяца: появление и нарастание общей слабости, отметила, что не справляется с физической нагрузкой на работе, снижение аппетита, стала отмечать снижение массы тела, возобновились боли в грудном отделе позвоночника, возобновление диареи (3-4 раза в сутки).

Повторно обратилась к терапевту: УЗИ органов брюшной полости (гепатоспленомегалия, КВР правой доли печени 18,4см, селезенка 16,2x6,8см), ФКС (хронический эрозивный колит, биопсия не выполнялась), ФГДС (хронический гастродуоденит, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), впервые выполнен клинический анализ крови (Гемоглобин 127 г/л, Эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, Лейкоциты $14,0 \times 10^9$ /л, палочко-ядерные нейтрофилы 2%, сегменто-ядерные нейтрофилы 25%, лимфоциты 64%, тромбоциты 110×10^9 /л, СОЭ 60мм/час), биохимический анализ крови: общий белок 86 г/л. Терапевт дал направление на консультацию к гематологу (множественная миелома?) и гастроэнтерологу (неспецифический язвенный колит?).

Осмотрена гастроэнтерологом через 2 недели, без дополнительного обследования назначен прием сульфосалазина в дозе 1,5гр/сут на 1 месяц. Через месяц терапии улучшения состояния не отмечено.

Осмотрена гематологом после завершения лечения гастроэнтерологом: физикально (шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы 1,5x1,5см мягко-эластической консистенции), клинический анализ крови (Гемоглобин 115г/л, Эритроциты $4,02 \times 10^{12}$ /л, Лейкоциты $11,5 \times 10^9$ /л, палочко-ядерные нейтрофилы 3%, сегменто-ядерные нейтрофилы 18%, эозинофилы-1%, базофилы 1%, лимфоциты 73%, моноциты 4%, тромбоциты 110×10^9 /л СОЭ 63мм/час), Биохимический крови (общий белок 92,7г/л, альбумин 37,6г/л), Иммуноглобулины (IgA 3,63г/л, IgM 3,38г/л, IgG 44,3г/л), УЗИ органов брюшной полости (умеренная гепатоспленомегалия КВР правой доли печени 16,8см, селезенка 13,0x6,0см), Миелограмма (клеточность 180×10^9 /л, бласты 0,6%, всего клеток нейтр.ряда 26,6%, лимфоциты 53,4%, моноциты 11,4%, плазматические клетки 3,4%), Трепанобиопсия (костные балки очагово истончены, поверхность балок неровная. Клеточность костного мозга несколько снижена. Миелоидная ткань распределена неравномерно, занимает 25 – 35% объема межбалочных пространств. Определяются рассеянные крупные и средних размеров клетки с бластной структурой хроматина, с очаговым интраваскулярным расположением в виде цепочек. Гранулоцитарный росток представлен созревающими и дифференцированными формами, эритроидный нормобластический. Количество мегакариоцитов достаточное, единичные клетки голоядерные, единичные в просвете синусов. Определяются рассеянные, в виде скопления и периваскулярно расположенные плазматические клетки. При ИГХ клетки с бластной структурой хроматина интенсивно экспрессируют CD3,CD5,TIA1,CD8,CD16. Экспрессия CD20,CD4 немногочисленными клетками. Экспрессия CD56, CD57 единичными клетками. Плазматические клетки экспрессируют CD138 и составляют до 7%. Заключение: Изменения соответствуют периферической Т-клеточной лимфоме с цитотоксическим фенотипом, что наиболее соответствует Т-клеточному

лейкозу из больших гранулярных лимфоцитов. Рекомендовано иммунофенотипирование методом проточной цитометрии.

Без дальнейшего обследования госпитализирована в гематологический стационар.

Жалобы: Боли в грудном отделе позвоночника, иррадиирующие по нижним ребрам с обеих сторон, болезненность при надавливании на ребра, слабость в правой ноге (ощущение онемения), общая выраженная слабость (5-6 баллов по ВАШ), снижение аппетита, жидкий стул 2-3 раза в сутки без патологических примесей, похудела за 6 месяцев на 15 кг, субфебрилитет до 37,3⁰С.

При сборе анамнеза дополнительной сопутствующей хронической патологии не выявлено, эпидемиологический анамнез (со слов) спокойный, профессиональных вредностей нет.

При физикальном осмотре: нормостеник, питание пониженное, тургор кожи несколько снижен. Температура 37,2⁰С. Кожные покровы, конъюнктивы бледные, с сероватым оттенком, геморрагий нет. Слизистая ротовой полости и зева бледная с элементами грязно-серого налета на щеках и языке, небные миндалины не увеличены. Периферические лимфоузлы: подчелюстные с обеих сторон 20x20мм, шейные с обеих сторон 20x20мм, подмышечные с обеих сторон 25x20мм, паховые с обеих сторон 25x30мм, мягко-эластической консистенции, безболезненные, без четких контуров. Пульс 100 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 110/60 мм.рт.ст. Тоны сердца приглушены, шумов нет. ЧДД 20 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3см мягко-эластической консистенции, безболезненная. Селезенка +1см умеренно плотная, безболезненная. Поколачивание по поясничной области отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча желтая. Стул коричневого цвета, оформленный, без патологических примесей. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 110г/л; эритроцитов 4,1x10¹²/л; MCV 86 фл; тромбоциты 102x10⁹/л; лейкоциты 6,5x10⁹/л; п/я 2%; с/я 13%; мон 9%; лимф 75%, э-9%. СОЭ 60мм/час

В биохимическом анализе крови: общий белок 98г/л, белковые фракции (альбумин 37%, альфа1 3,4%, альфа 2 7,3%, бета 9,5%, гамма 43,1%), IgA 3,5г/л, IgM 2,59г/л, IgG 49,2г/л, электролиты в пределах нормы, общий билирубин 12мкмоль/л (соотношение фракций билирубина в пределах нормы), ЛДГ 265Ед/л, другие показатели функции печени и почек в пределах нормы.

Миелограмма – клеточность $40 \times 10^9/\text{л}$, бласты 0,8%, всего клеток нейтр.ряда 26,6%, лимфоциты 58,4%, моноциты 10,2%, плазматические клетки 2,8%).

Иммунофенотипирование костного мозга - нет четких данных за поражение костного мозга хроническим лимфопролиферативным заболеванием, лимфоцитоз за счет цитотоксических Т-лимфоцитов. Плазматические клетки составляют 1,2% от всех лейкоцитов костного мозга и обладают нормальным иммунофенотипом. Резко снижено количество CD4+/CD8+ - 0,1%.

ВОПРОСЫ

1. Проанализируйте данные амбулаторного этапа пациентки и выделите основные симптомы и синдромы на основании физикального и лабораторно-инструментального обследования, свидетельствующие в пользу основного заболевания.
2. Определите основные дефекты амбулаторного этапа ведения пациентки.
3. Укажите ключевое исследование стационарного этапа позволяющее предположить основной диагноз заболевания.

КОММЕНТАРИИ

1. Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, оссалгии, субфебрилитет, немотивированная потеря массы тела, диарея, неverified эрозивное поражение кишечника, кандидозный вульвовагинит, панцитопения в гемограмме, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня иммуноглобулина G, инфильтрация костного мозга цитотоксическими лимфоцитами, при малой экспрессии CD4-позитивных лимфоцитов.

2. Отсутствие адекватного физикального осмотра терапевтом и гастроэнтерологом с назначением терапии по факту предъявляемых жалоб без достоверной верификации основного заболевания. Позднее выполнение клинического анализа крови с отсутствием акцента на наличие панцитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), что при первичном обращении пациента требует обязательного обследования по эпидемиологическим факторам риска (HBSAg, At к геп.С и тест на ВИЧ-инфекцию). Дефект первичного обследования повлек за собой неоправданное выполнение дорогостоящих методов исследования (трепанобиопсия, иммуногистохимическое исследование костного мозга) и неправильную их трактовку специалистом морфологической диагностики.

3. Основным анализом, позволившим предположить наличие ВИЧ-инфекции, явилось иммунофенотипирование костного мозга (резко снижено количество CD4+/CD8+ - 0,1%). Выполнены подтверждающие тесты (ИФА,

Иммун.блот) - положительны. Таким образом, исключено наличие лимфомы и доказана связь лимфоаденопатии, гистологических и ИГХ изменений костного мозга с манифестацией ВИЧ-инфекции.

Основные тактические ошибки ведения пациентки допущены на этапе первичного обследования у терапевта – отсутствие адекватного физикального осмотра с последующим хаотичным назначением обследования и симптоматической терапии, а так же нарушение основного принципа «при множестве жалоб, физикальных и лабораторных изменений ищи одну причину». При этом анализ всех изменений амбулаторного этапа с высокой степенью позволял предположить у пациентки наличие именно ВИЧ-инфекции. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие преемственности в ведении пациентки между врачами различных специальностей, вследствие чего дефект первичного обследования повлек за собой назначение неадекватной терапии (сульфосалазин), использование немотивированных дорогостоящих методов обследования (трепанобиопсия) и неправильную оценку результатов исследований морфологом.

Ситуационная задача 2

Мужчина 27 лет переведен из инфекционного отделения ЦРБ. Жалобы на повышение в течение последних двух недель температуры тела с максимальными цифрами до 39,4⁰С, тошноту, многократную рвоту съеденной пищей с примесью крови, боль в горле, резкую общую слабость.

При сборе анамнеза установлено: считает себя больным около двух недель, когда отметил появление боли в горле при глотании, повышение температуры тела до 38⁰ С, общей слабости. Лечился самостоятельно народными средствами, полосканиями антисептиков с некоторым эффектом.

Консультирован ЛОР-врачом по месту жительства, выставлен диагноз лакунарная ангина, рекомендован прием Амоксиклав, Фарингосепт, обильное теплое питье. На фоне начала терапии отмечает ухудшение состояния в виде нарастания температуры тела до 39С, общей слабости, появления петехиальной сыпи на коже туловища, конечностей.

При повторном приеме направлен на госпитализацию в инфекционное отделение ЦРБ с предварительным диагнозом инфекционный мононуклеоз. Объективно при поступлении состояние средней тяжести, температура тела 39С, склеры субиктеричны, распространенная петехиальная сыпь, пульс 95 ударов в минуту, удовлетворительных характеристик, артериальное давление 130/80 мм.рт.ст, тоны сердца громкие, шумов нет, частота дыхания 18 в мин, дыхание жесткое, хрипов нет, живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области, печень +2 см, селезенка +2 см от реберной дуги. Моча светлая. Выявлена ЛАП: переднешейные, подчелюстные, заднешейные лимфоузлы до 20х20 мм, несколько болезненные при пальпации, плотноэластической консистенции, подвижные. На отделении продолжена

инфузионная, антибактериальная терапия. Отмечалось ухудшение состояния, усиление боли в горле, анорексия, тошнота, рвота съеденной пищей, склонность к образованию синяков, нарастание общей слабости. На третий день госпитализации решено выполнить клинический анализ крови: гемоглобин 100г/л; эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты 113×10^9 /л; лейкоциты $324,5 \times 10^9$ /л; палочко-ядерные нейтрофилы 0%; сегменто-ядерные нейтрофилы 1%; моноциты 9%; лимфоциты 1%, эозинофилы-0%, базофилы-0%, бласты? атипичные мононуклеары? 89%. СОЭ 67мм/час.

На следующий день получены результаты реакции Гофф-Бауэра: отрицательная

С целью дообследования переведен на терапевтическое отделение.

При сборе анамнеза дополнительной сопутствующей хронической патологии не выявлено, эпидемиологический анамнез спокойный, профессиональных вредностей нет.

При физикальном осмотре: нормостеник, питание удовлетворительное, тургор кожи несколько снижен. Температура $38,7^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы бледные, распространенная мелкоточечная геморрагическая сыпь на коже туловища и конечностей. Склеры субиктеричны, отмечаются очаги кровоизлияния в конъюнктиву. Слизистая ротовой полости и зева бледная, небные миндалины увеличены, с гнойными налетами, очагами некроза и геморрагического пропитывания, слюна с примесью крови. Периферические лимфоузлы: подчелюстные с обеих сторон до 30×20 мм, шейные с обеих сторон 20×20 мм, подмышечные с обеих сторон 10×20 мм, плотно-эластической консистенции, несколько болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. Пульс 100 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 120/70 мм.рт.ст. Тоны сердца громкие, шумов нет. ЧДД 20 в мин. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3см мягко-эластической консистенции, безболезненная. Селезенка +3см умеренно плотная безболезненная. Поколачивание по поясничной области отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча желтая. Стул коричневого цвета, оформленный, без патологических примесей. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 79 г/л; эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты 35×10^9 /л; лейкоциты $390,6 \times 10^9$ /л; сегментодерные 1%; моноциты 8%; лимфоциты 0%, бласты 91%. СОЭ 70 мм/час.

В биохимическом анализе крови: общий белок 62г/л, белковые фракции, электролиты в пределах нормы, общий билирубин 18мкмоль/л, АЛТ 120 АСТ 78, ЛДГ 1930 Ед/л, креатинин 130 мкмоль/л, СРБ 78мг/л.

В коагулограмме: АПТВ 68 сек, ПВ 25 сек.

Лечащим врачом выставлен предварительный диагноз: острый лейкоз.

ВОПРОСЫ

1. Опишите план диагностических мероприятий, необходимых для верификации основного диагноза?
2. Какая наиболее серьезная ошибка допущена врачами на предварительных этапах госпитализации?
3. Помимо текущей инфекции, развитие какого осложнения, непосредственно угрожающего жизни пациента можно заподозрить, исходя из имеющихся клинических данных?

КОММЕНТАРИИ

1. Аспирационная биопсия костного мозга с последующим выполнением морфологического, цитохимического, иммунофенотипического, генетического анализа.
2. Запоздалое выполнение клинического анализа крови.
3. ДВС-синдром в фазе гипокоагуляции.

С целью верификации варианта лейкоза необходимо выполнение стерильной пункции с аспирацией костного мозга и выполнением миелограммы (характерной морфологии бласты более 20% от общего числа миелокариоцитов, угнетение ростков кроветворения), цитохимического исследования (ШИК реакция, тест на миелопероксидазу и альфа-нафтилэстеразу), иммунофенотипического исследования с выявлением и описанием иммунофенотипа бластной популяции клеток, цитогенетического и молекулярно-генетического исследования с целью выявления клональных генетических реаранжировок бластных клеток, что оказывает существенное влияние на прогноз течения заболевания. Наряду с этим, пациенту необходимо выполнение УЗИ брюшной полости с целью более точной оценки степени гепатоспленомегалии и исключения заинтересованности висцеральных лимфоузлов, а также Rg или, предпочтительно, КТ исследования грудной клетки для исключения очаговых изменений легочной ткани и внутригрудной ЛАП. С учетом рвоты необходимо срочное проведение ФГДС с целью оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также исключения опухолевого поражения стенок данных органов. Необходим подсчет водного баланса и диуреза пациента с учетом высокой вероятности развития острого повреждения почек.

Клинический анализ крови является крайне полезным и информативным инструментом в диагностике острых лейкозов. При этом характерно наличие лейкоцитоза, бластов в периферической крови, наличия «лейкемоидного провала», а также наличия анемии и тромбоцитопении различной степени. В то же время не исключены варианты с нормальным уровнем лейкоцитов, а также панцитопении на фоне лейкемоидной инфильтрации костного мозга, однако во всех случаях изменения рутинного клинического анализа крови обращает внимание врача и является поводом для назначения дополнительных тестов, которые позволят поставить правильный диагноз. В данном случае имело место

запоздалое выполнение клинического анализа крови, который должен быть выполнен при первичном обращении пациента на амбулаторном этапе, что с учетом скоротечности и агрессивности развития заболевания значительно снижает шансы на успех лечения.

Злокачественные образования, в том числе и острые лейкозы являются одним из этиологических факторов развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Помимо универсального механизма инициации ДВС за счет выделения тканевого тромбопластина при распаде опухолевых клеток с последующей активацией каскада коагуляции, приводящей к истощению коагулянтов и антикоагулянтов, в случае промиелоцитарного лейкоза инициация ДВС происходит также и за счет активного выброса опухолевыми клетками ферментов-протеаз. В данном случае у пациента в динамике отмечается значительное снижение уровня тромбоцитов, а также признаки гипокоагуляции по данным коагулограммы, что наряду с наличием геморрагического синдрома (кровавая рвота, геморрагическая сыпь, геморрагическое пропитывание миндалин) и присутствия этиологического фактора, позволяет констатировать у пациента явный ДВС синдром в фазе гипокоагуляции что требует энергичного вмешательства до развития угрожающих жизни состояний (профузное ЖКТ кровотечение, носовое кровотечение, геморрагический инсульт).

Ситуационная задача 3

С-ва А.Б., 26 лет поступила с диагнозом «аллергический дерматит» с жалобами на распространенную пятнистую сыпь в ЦРБ.

При расспросе выявлено, что пациентка заболела около двух дней назад, когда отметила повышение температуры тела до 38,2°C, незначительную боль в горле при глотании. Самостоятельно начала прием Азитромицина, через несколько часов отметила появление мелкопятнистой сыпи на коже лица, которая затем приобрела распространенный характер. Состояние трактовано как распространенный аллергический дерматит, в связи с чем доставлена в приемное отделение.

Аллергологический анамнез: аллергия на новокаин, другие виды сенсибилизации отрицает.

При сборе анамнеза дополнительной сопутствующей хронической патологии не выявлено. Эпидемиологический анамнез спокойный, на вопросы о характере перенесенных инфекционных заболеваний и профилактических прививках ответить затрудняется. Вредности нет.

Гинекологический анамнез: Б 1 Р 0 А 1. Menses с 14 лет, длительность 7 дней, регулярные, цикл 28 дней, окончание последних около 6 недель назад, самостоятельно выполнила тест на беременность, результат положительный, дополнительно не обследовалась, на учете в ЖК не стоит.

При физикальном осмотре: нормостеник, питание удовлетворительное, тургор кожи удовлетворительный. Температура 38,2⁰С. На кожных покровах тела распространенная мелкоточечная сыпь без склонности к слиянию с преимущественным расположением на разгибательных поверхностях конечностей. Конъюнктивы инъецированы. Слизистая ротовой полости обычной окраски, дужки мягкого неба гиперемированы. Периферические лимфоузлы: шейные с обеих сторон 10x20мм, затылочные до 15x20 мм, подмышечные до 10x15 мм, мягко-эластической консистенции, умеренно болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Пульс 85 в мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 130/70 мм.рт.ст. Тоны сердца ясные, шумов нет. ЧДД 17 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги мягко-эластической консистенции, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области отрицательно с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча желтая. Стул коричневого цвета, оформленный, без патологических примесей. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 141 г/л; эритроцитов $4,9 \times 10^{12}/л$; тромбоциты $235 \times 10^9/л$; лейкоциты $9,6 \times 10^9/л$; палочко-ядерные нейтрофилы 5% сегменто-ядерные нейтрофилы 39%; моноциты 8%; лимфоциты 42%, плазмоциты 6%. СОЭ 17 мм/час.

В биохимическом анализе крови: общий белок 62г/л, белковые фракции, электролиты в пределах нормы, общий билирубин 2,4 мкмоль/л, АЛТ 12 АСТ 18, ЛДГ 193 Ед/л, креатинин 70 мкмоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Назовите наиболее вероятный диагноз?
2. Какие дополнительные исследования следует выполнить для подтверждения диагноза?
3. Какова тактика ведения беременности в контексте возможного диагноза?

КОММЕНТАРИИ

1. Краснуха. Легкая степень тяжести. Период разгара. Беременность 7-ая неделя?
2. Подтверждающими тестами для диагноза краснухи являются серологические реакции с целью выявления антител класса IgG и IgM, а также ПЦР на рубелавирус.
3. Подтверждение диагноза краснухи, беременности, определение срока беременности. В первом триместре целесообразно прерывание

беременности, на более поздних сроках решение пациентки совместно с акушером-гинекологом.

С учетом данных обследования наиболее вероятным следует считать диагноз краснухи с учетом этапности, интоксикационного синдрома, наличия специфической ЛАП (поражение затылочных ЛУ), и экзантемы, которая была воспринята на догоспитальном этапе как аллергическая реакция в ответ на прием лекарственных препаратов. Следует тщательно повторить сбор эпиданамнеза с целью выявления вероятных контактов с источником инфекции, которым является больной человек, а также поиск медицинской документации, свидетельствующей о перенесенной ранее краснушной инфекции, либо наличии вакцинации, поскольку после перенесенного заболевания развивается стойкая пожизненная невосприимчивость к нему. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими экзантематозными инфекциями: корью, аденовирусными инфекциями, Коксаки и ЕСНО-экзантемой, инфекционным мононуклеозом, а также розовым лишаем, лекарственными сыпями. С целью подтверждения диагноза краснухи прежде всего используются серологические реакции с целью выявления Anti-Rubella-IgG (антитела класса IgG к вирусу краснухи) и Anti-Rubella-IgM (антитела класса IgM к вирусу краснухи), а также определение РНК вируса методом ПЦР. Из серологических методов традиционно используют РСК и РТГА (парные сыворотки), главным образом для контроля инфицированности беременных и выявления у них сероконверсии. В последние годы для обследования беременных применяется сероиммунологический метод, позволяющий количественно оценить концентрацию специфических IgG и IgM. Выявление специфических IgM свидетельствует о свежем (давностью 2—3 нед) инфицировании вирусом краснухи. У беременных вирус краснухи попадает в плод и приводит к замедлению его роста, а также формированию различных дефектов развития. Заболевание краснухой на 3-4-й неделе беременности обуславливает врожденные уродства в 60% случаев, на 13-16-й и позже - в 7%. Выявление в крови матери сероконверсии в РСК или РТГА (возрастание титров в 4 раза и более или нахождение антител во второй сыворотке) и специфических IgM или очень высокой концентрации специфических IgG свидетельствует о ее инфицированности и о риске передачи возбудителя плоду. Если все это происходит в I триместре, беременность следует прервать. Во II и III триместрах риск инфицирования неизмеримо ниже, и тяжесть повреждения плода значительно меньше. С помощью кордоцентеза на этих сроках беременности можно получить кровь внутриутробного плода и обследовать его сероиммунологически. Если и у плода выявляются специфические IgM, то вопрос о продолжении беременности обсуждается с матерью. При ее желании и согласии беременность можно прервать на любом сроке. Чаще женщины после обсуждения с акушером степени риска и тяжести возможных поражений ребенка решают беременность продолжать.

Литература:

1. Клиническая онкогематология: руководство для врачей/под редакцией М.А.Волковой.- М.: Медицина, 2007- 1115 с.
2. Гематология: руководство для врачей / под редакцией Н.Н.Мамаева, Санкт-Петербург, Спецлит, 2011 г. 617 с.
3. Новик А.А. Анемии от А до Я/ А.А.Новик, А.Н.Богданов: руководство для врачей.- М.: Нева, 2004.- 315с.
4. А.Г.Румянцев, А.А.Масчан, Е.В.Самочатова: Сопроводительная терапия и контроль инфекции при гематологических и онкологических заболеваниях.- М.: Медпрактика-М, 2009.- 447с.
5. Хоффбранд В. Гематология/ В.Хоффбранд, Дж.Петтит: атлас-справочник.- М.: Практика, 2007. – 406 с.
6. Мари Э. Секреты гематологии и онкологии / Вуд Мари Э., Банн Пол А. – М.: Бином, 1997. - 558 с.
7. К.Д.Краснопольская: Наследственные болезни обмена веществ. - М., 2005.- 364с
8. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. - А.Г.Рахманова, Е.Н.Виноградова, Е.Е.Воронин, А.А.Яковлев.- С-Пб, 2004.- 696 с.
9. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей.- М.: Гэотар-мед, 2002.- 824 с.