

А.А. Бова, В.М. Борисов

СИНДРОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра военно-полевой терапии в УО «БГМУ»

Лимфаденопатии часто встречаются в клинической практике. При инфекциях увеличение лимфатических узлов указывает на активность иммунного ответа организма и/или высокую вирулентность инфекционного агента, а в онкогематологии является одним из ранних клинических признаков заболевания. Современные достижения в области медицины позволяют клинически оценивать симптомокомплекс увеличения лимфатических узлов, проводить поэтапный дифференциально – диагностический поиск основного заболевания, а в сложных диагностических случаях и системное динамическое наблюдение.

Ключевые слова: лимфаденопатия.

A.A. Bova, V.M. Borisov

LYMPHADENOPATHY SYNDROME IN THERAPEUTIC PRACTICE

Lymphadenopathy is often encountered in clinical practice. When infection lymph nodes indicates activity of immune response and/or high virulence of the infections agent, and in oncohematology is one of the earliest clinical signs of disease. Modern advances in medicine allow clinically assess symptom of enlarged lymph nodes, to conduct a phased diagnostic search of the underlying disease, and in difficult diagnostic cases – dynamic monitoring system.

Key words: Lymphadenopathy.

Актуальность.

В клинической практике лимфаденопатии (ЛАП) встречаются при большой группе различных заболеваний, в которых они являются всегда вторичными. ЛАП имеют важную клиническую характеристику, например, при гемобластозах являются одним из ранних симптомов заболевания, при инфекциях указывают на активность иммунного ответа пациентом или высокую вирулентность инфекционного агента, а в ревматологии характеризуют системность заболевания. Проблеме диагностики лимфаденитов, реактивных гиперплазий лимфатических узлов и их дифференциации от опухоли посвящен ряд работ (Воробьев А.И., 2007; Ковригина А.М., Пробатова Н.А., 2007; Strauchen J.A., 1998; Ioachim H, Ratech H., 2006). Несмотря на большое разнообразие болезней, сопровождающихся ЛАП, современные диагностические возможности позволяют своевременно установить нозологический диагноз в большинстве случаев [1,3]. При этом современная диагностика требует взаимодействия разных специалистов – клиницистов, врачей-лаборантов, морфологов. В этой связи на первый план выходит проблема организации процесса эффективной диагностики заболевания у военнослужащего от медпункта до этапа специализированного лечебно-диагностического учреждения с активным участием врача части.

Определение. Классификация лимфаденопатий.

Лимфаденопатии (ЛАП) – это симптомокомплекс, основным признаком которых является увеличение лимфатических узлов с нарушением их структуры и функции.

Единой классификации лимфаденопатий нет. В клинической классификации увеличения лимфатических узлов выделяют 3 группы ЛАП:

I. Первичные (системные) поражения лимфоузлов вызванные:

- злокачественным опухолевым поражением (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфомы Ходжкина и неходжкинские, плазмцитомы и др.).
- доброкачественным процессом (синусовый гистиоцитоз, и др.).

II. Вторичные (реактивные) включают:

- инфекционные (инфекционный мононуклеоз, гепатит, краснуха, СПИД, болезнь кошачьей царапины, корь, туберкулез, сифилис, и др.);
- иммунные поражения (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сывороточная болезнь, лекарственная аллергия, после вакцинации, укусов насекомых и др.);
- опухолевые вторичные поражения (метастазы опухоли в лимфатический узел (ЛУ) при раке лёгких, бронхов, щитовидной железы и др.);
- другие поражения (саркоидоз, амилоидоз, болезни накопления).

III. Воспалительные (лимфадениты).

В этих группах выделяют подгруппы:

- а) локальное или региональное увеличение ЛУ;
- б) генерализованное (распространённое) увеличение ЛУ.

Этиологические факторы**и патофизиологические механизмы**

Этиологические факторы и патогенез соответствуют заболеванию, при котором развиваются ЛАП. В развитии ЛАП отражается структурно-функциональная характеристика ЛУ. ЛУ состоят из коркового вещества, паракортикальной зоны и мозгового вещества. Корковое вещество содержит много лимфоидных фолликулов, где происходит антиген – зависимая дифференцировка В-лимфоцитов. Мозговое вещество прилежит к воротам лимфоузла, содержит много лимфатических синусов, артериальных, венозных сосудов и мало лимфоидных элементов. При антигенной стимуляции в лимфатических узлах развиваются гиперплазии: фолликулярная, паракортикальная и синусовая. Фолликулярная гиперплазия наблюдается часто при бактериальных инфекциях. Паракортикальная гиперплазия, как правило, сопровождается вирусной инфекцией. Синусовая гиперплазия (синусовый гистиоцитоз) наблюдается при инфекционных и опухолевых процессах с расширением лимфатических синусов мозгового вещества за счет большого количества макрофагов в их просвете [2,4].

Увеличиваются лимфатические узлы по одному из следующих механизмов:

- повышение содержания нормальных лимфоцитов и макрофагов, а также увеличение кровотока (до 10-25 раз) в ответ на антигенную стимуляцию, вследствие чего через 5-10 дней после антигенной стимуляции возможно 15-кратное увеличение лимфоузла;
- 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).

Клинические признаки ЛАП

Лимфатическая ткань (общая масса около 1% от массы тела) достигает максимума к 12-25 годам и держится на одном уровне до 50 лет, затем постепенно уменьшается с инволюцией ЛУ и миндалин. У здорового взрослого человека удается пропальпировать следующие периферические ЛУ: поднижнечелюстные по 1-3 с обеих сторон (продольный размер от 0,5 до 1 см), редко один-два подподбородочных (около 0,5 см); несколько поверхностных шейных размером до 0,5 см, чаще в виде цепочек по задним краям кивательных мышц; яремные одиночные лимфоузлы (до 1 см); подмышечные – единичные мягкие ЛУ размером до 1 см в виде жировой дольки с небольшим плоским лимфоузлом на ее поверхности или плоские ЛУ

до 2 см, в окружающих их жировой клетчатке; паховые – вдоль паховой связки и в бедренном треугольнике по 1-3 лимфоузла размером 0,5 – 1,0 см (до 2 см и более на фоне гипергидроза стоп). Следует учитывать, что за лимфатические узлы могут ошибочно приниматься доброкачественные опухоли: фибромы, липофибромы, нейрофибромы, фибросантомы, липомы, также околоушные и подчелюстные слюнные железы, дольки молочных желёз, расположенные близко к подмышечной области или лимфангиомы и лимфгемангиомы.

Клиника ЛАП складывается из ряда симптомокомплексов:

- гиперплазия периферических ЛУ;
- увеличение ЛУ средостения (при прогрессировании может проявляться или сочетаться с синдромом «сдавления» верхних дыхательных путей, верхней полой вены);
- увеличение ЛУ парааортальных и /или других групп ЛУ брюшной полости.

Увеличения ЛУ в клинике в ряде случаев сочетаются с симптомами интоксикации (слабость, повышение температуры тела, кожный зуд, артралгии и др.) и/или симптомами воспаления ЛУ (гиперемия и отек кожных покровов над ЛУ, болезненность, флюктуация).

Унифицированная оценка физикальных проявлений ЛАП включает международную характеристику состояния ЛУ по ряду показателей:

- 1) локализация увеличения ЛУ (надключичная справа, подмышечная и др.) и /или определение области увеличения группы ЛУ (подчелюстные, заднешейные и т.д.), их симметричность;
- 2) размеры (определяются в см или мм) и форма (округлая или овальная);
- 3) консистенция (эластичные, мягкие, плотные);
- 4) количество (не более 2-х ЛУ в одной группе – единичные, более 2-х – региональные, распространенные – ЛУ по нескольким областям на периферии или по обе стороны диафрагмы);
- 5) болезненность (болезненные, безболезненные, болезненные при пальпации);
- 6) изменение кожи над лимфоузлом (воспаление вызывает гиперемию и отек, опухоль – не изменяет);
- 7) состояние кожи и окружающей ткани (спаянность, образование конгломератов);
- 8) динамика роста ЛУ (резкое увеличение с последующим уменьшением – реактивность, а длительный медленный рост – опухоль);
- 9) развитие компрессионного синдрома (сдавление верхних дыхательных путей, верхней полой вены, нижней полой вены).

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальная диагностика ЛАП строится на клинической оценке пациента, особенности клинической характеристики уве-

личения ЛУ, в том числе локальное (региональное) или генерализованное (распространенное) и поэтапного диагностического подтверждения основного диагноза при котором развились ЛАП (см. схему диагностического алгоритма ЛАП).

Клиническая оценка пациента учитывает: возраст (в молодом возрасте увеличение ЛУ чаще связано с реакцией на инфекцию, а у лиц в возрасте старше 50 лет – с новообразованиями); состояние на момент обнаружения ЛУ (благополучное или ухудшается); все-сторонне учитываются анамнез заболевания, данные эпиданамнеза (болезнь кошачьей царапины передается от котят и кошек через царапины и укусы; туляремия – пребывание в лесу и контакт с грызунами; бруцеллез – употребление мяса, молока без достаточной термической обработки; токсоплазмоз – употребление мяса без достаточной термической обработки; боррелиоз – укусы клещей); анализируются клинические проявления: температурная кривая, данные осмотра (сочетание увеличенных ЛУ с геморрагической сыпью на слизистых и коже, увеличение размеров печени и селезенки, артралгии и т.д.) локальное увеличение одной группы ЛУ (региональное) или распространенное с увеличением нескольких групп ЛУ, в т.ч. по обе стороны диафрагмы. ЛАП требуют проведения лабораторного общеклинического исследования периферии крови с целью интегральной объективной оценки состояния пациента. В ряде случаев ЛАП, для квалифицированной оценки вовлеченности в процесс внутренних органов, других органов и систем, а также определения объема квалифицированного этапа обследования, требуются



Схема диагностического алгоритма лимфаденопатий.

консультации инфекциониста, фтизиатра, отоларинголога, стоматолога, гематолога, онколога и др. с целью установления нозологической формы заболевания вызвавшей увеличение ЛУ.

В дифференциальной диагностике локальной или региональной лимфаденопатии исключают местный процесс при инфекциях – бактериальных (абсцессы, отит, болезнь кошачьей царапины), грибковых (кандидоз), туберкулезе периферических ЛУ, а также новообразованиях и заболеваниях крови.

При генерализованной ЛАП дифференциальный диагноз проводится между следующими основными группами заболеваний.

1. Злокачественные: гемобластозы (лимфомы, острые и хронические лейкозы) и метастазы злокачественных опухолей различных органов.

2. Инфекционные (вирусные – инфекционный мононуклеоз, СПИД; бактериальные – бруцеллез;

- вызываемые микобактериями – туберкулез, лепра; паразитарные инвазии – токсоплазмоз;
- болезни, вызываемые спирохетами – вторичный сифилис).

3. Диффузные заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит.

4. Эндокринная патология: болезнь Грейвса-Базедов.

Клиническая симптоматика гемобластозов зависит от степени угнетения кроветворения, выраженности вне костномозговых проявлений процессов гиперплазии опухолевой ткани. Абсолютно патогномичных симптомов лейкозов и лимфом не существует, но имеются характерные синдромы. Наряду с ЛАП при лейкозах развиваются: анемический синдром; гепато-, спленомегалия, что характерно для острого лимфолейкоза или гиперплазия миндалин, десен и язвенно-некротические изменения в полости рта, что характерно для острого миелолейкоза; геморрагический синдром с петехиально-пятнистым типом кровоточивости; интоксикационный синдром. Исследование периферической крови для исключения лейкозов включает рутинные исследования, которые проводятся и в войсковом звене (медпункт/медрота/амбулаторный центр). Анализы крови информативны и рано выявляются: а) панцитопения; б) норма – или гипохромная анемия легкой или средней степени тяжести; в) при лейкоемических формах острого лейкоза отмечается высокое количество лейкоцитов – до $100 \times 10^9/\text{л}$. и более, при сублейкемических формах – $20-25 \times 10^9/\text{л}$.; г) расширение лейкоцитов за счёт юных форм и наличие бластов при отсутствии промежуточных форм – «лейкемическое зияние». С такими положительными результатами исследования периферии крови следующий этап проводится в специализированном учреждении (432 ГВМЦ МО РБ, областная больница – гематологическое отделение и др.). Исследуют состояние гемопоэза, степень лейкоемической гиперплазии и метаплазии костного мозга путем цитологического исследования стерильного пунктата, гистологического исследования биоптата крыла подвздошной кости. Например, критерием острого лейкоза является установление в костном мозге более 20% бластов и цитохимическая и иммунологическая идентификация бластных клеток.

Диагностические признаки инфекционного мононуклеоза включают спленомегалию, увеличение ЛУ; в периферии крови большое количество атипичных мононуклеаров, которые иногда ошибочно принимают

за бластные клетки, что требует дифференцировать с острым лейкозом. Диагноз устанавливается на основании комплексного обследования на этапе квалифицированного обследования, в ряде случаев динамического наблюдения и серологических исследований, где положительная реакция Пауля-Буннеля может использоваться и для ретроспективной диагностики, т.к. повышенный титр антител сохраняется в течение года после перенесенного заболевания. Другие инфекционные заболевания подтверждаются микробиологическими и серологическими исследованиями: болезнь кошачьей царапины – положительной РСК со специфическим антигеном, бруцеллез – положительным результатом реакции агглютинации Райта и Хадлсона, реакции Брюне.

Из диффузных заболеваний соединительной ткани с ЛАП ревматоидный артрит может манифестировать распространенным увеличением ЛУ, т.е. генерализованной её формой. Критерием РА являются: – утренняя скованность в области суставов; – артрит 3-х и более суставов в области кисти, лучезапястных, локтевых; – симметричный артрит; – вовлечение не менее одной области в течение 6 недель и более; – рентгенологические изменения кистей и запястьев. Ревматоидный артрит и др. ревматические заболевания имеют информативные диагностические признаки при лабораторных исследованиях, в которых диспротеинемия, СРБ, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, LE-клетки – положительны.

При увеличении ЛУ средостения дифференциальный диагноз проводится между саркоидозом, туберкулезным лимфаденитом, злокачественной опухолью с метастазами, лимфомами, кистой средостения, болезнью кошачьей царапины. Саркоидоз – мультисистемное заболевание неясной этиологии, характеризующееся образованием в тканях множественных неказеозных гранулем. Острый саркоидоз манифестирует лихорадкой, узловатой эритемой и прикорневым лимфаденитом. Для хронического саркоидоза свойственно медленное, постепенное, прогрессирующее течение с поражением паренхимы легких, развитием ЛАП, при которой возможна спленомегалия. В анализах крови для туберкулезного процесса характерен лимфоцитоз, тогда как для лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза), наоборот, лимфопения. Реакция Манту при туберкулезе положительная, при лимфоме Ходжкина – отрицательная. Туберкулезный бронхоаденит по рентгенологическим признакам меньше вовлекает в процесс корень легкого, чаще поражает другие группы ЛУ. Поражение ЛУ средостения злокачественной опухолью характеризуется поражением соседних тканей и бронхов без четкой границы между пораженной и здоровой тканью. Злокачественные лимфомы проявляются как одно-, так и (чаще) двухсторонней лимфаденопатией. Их быстро прогрессирующий рост может сопровождаться сдавлением верхних дыхательных путей с симптомами: прогрессирующая слабость, одышка, кашель, что требует дифференциальной диагностики с инфекционным заболеванием, а также раком легких, яичка, молочной железы. Возможно сдавление системы верхней полой вены, которое повышает давление в венах головы, шеи, верхних конечностей с головной болью, отеком и цианозом рук и лица, одышкой кашлем и объемным образованием в надключичной области. Такое сдавление может быть вызвано ЛАП как при злокачественных лимфомах, так и туберкулезе, сифилисе, саркоидозе или аневризме аорты, что требует как инструментальных исследований квалифицированного этапа обследования, так и морфологического исследования биоптата ЛУ. При

★ В помощь войсковому врачу

наличии увеличенных лимфатических узлов средостения и отсутствии поражения периферических лимфатических коллекторов, в целях морфологического исследования ЛУ и верификации диагноза, выполняется одна из диагностических операций – медиастиноскопия, медиастинотомия, видеоассистированная торакоскопия, торакотомия с биопсией одного из увеличенных ЛУ.

В клинической практике при увеличении ЛУ диагноз заболевания все чаще подтверждается морфологическим исследованием биоптата ЛУ. В случаях острой ЛАП протекающей с лихорадкой, при отсутствии изменений размеров ЛУ при лечении антибиотиками широкого спектра действия в течение 10 дней, ставится вопрос о морфологическом исследовании этого ЛУ. В последние годы возможности таких исследований расширяются. В увеличенных ЛУ выявляют не только признаки основного заболевания – склероз при лимфоме Ходжкина или пролиферация сосудов при Т-клеточных лимфомах, но и признаки, отражающие реакцию лимфоузла на диссеминацию опухоли – синусный гистиоцитоз; признаки иммунного ответа на опухоль – паракортикальная реакция, а также признаки начального очагового поражения ткани лимфоузла. В дифференциальной диагностике лимфом на специализированном этапе проводят иммунофенотипические исследования биоптата ЛУ, определяя клональность некоторых видов лимфом.

Материал для морфологического исследования ЛУ может быть получен с помощью аспирационной биопсии (взвесь клеток), пункционной биопсии (столбик ткани), открытой инцизионной биопсии (фрагмент ЛУ) или от-

крытой эксцизионной биопсии (весь ЛУ или конгломерат ЛУ). При наличии множественных поражений лимфатической системы для биопсии берется тот лимфатический узел, который увеличился раньше других.

При неустановленной причины увеличения ЛУ и случаях атипично протекающих процессов, проводится динамическое наблюдение в течение 3-6 месяцев, при этом исключается применение физиотерапии и гормональной терапии (преднизолона), которые могут изменить морфологическую картину или повлиять на активность процесса.

Комплексная оценка пациента с ЛАП позволяет выявить тяжесть и др. особенности течения заболевания, обосновать консультацию специалиста и провести активное этапное обследование с дифференциальной диагностикой и своевременно установить нозологическую форму заболевания у военнослужащего с ведущей ролью в этом этапном процессе врача части.

Литература

1. *Руководство по гематологии* в 3 т. под ред. А.И. Воробьева, 3 изд. перераб., дополненное. М. 2002 – 2005 гг.
2. *Клиническая онкогематология*. Под ред. М.А. Волковой. М. 2000г.
3. *Руководство по онкологии*. Под ред. В.И.Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М. 2009 г.
4. *Внутренние болезни и коморбитность*. Ф.И. Белялов. Ир. 2009г.

Поступила 1.07.2013 г.