

Национальное гематологическое общество

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
ЛИМФАДЕНОПАТИЙ**

АННОТАЦИЯ

Лимфаденопатия (ЛАП) относится к числу наиболее частых клинических симптомов, требующих проведения дифференциального диагноза. Несмотря на большое разнообразие болезней, сопровождающихся ЛАП, современные диагностические возможности позволяют установить нозологический диагноз в большинстве случаев.

Основными условиями для установления верного диагноза являются правильный алгоритм действий и тесная кооперация разных специалистов.

Настоящие клинические рекомендации представляют собой протокол, разработанный на основании принципов доказательной медицины, включающий все этапы диагностики лимфаденопатий. Данные клинические рекомендации не являются специализированными (для каждой нозологии), а **представляют собой алгоритмы диагностики и тактику ведения больных с лимфаденопатиями.**

Целью данных рекомендаций является улучшение диагностики неопухолевых лимфаденопатий.

Они предназначены для врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, инфекционистов, хирургов, педиатров, работающих в амбулаторно-поликлинических условиях, организаторов здравоохранения.

Рабочая группа:

Меликян Анаит Леоновна, д.м.н., заведующая отделения стандартизации методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., проф., заведующая патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Егорова Елена Константиновна, к.м.н., врач-гематолог отделения стандартизации методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Эксперты:

Поддубная Ирина Владимировна, академик. РАН, д.м.н., проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н. руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России.

Давыдкин Игорь Леонидович, д.м.н. профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Звонков Евгений Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оглавление

Аннотация.....	2
Рабочая группа.....	3
Оглавление.....	5
Список сокращений.....	7
Методология.....	8
Введение.....	11
Термины и определения.....	12
Краткая информация.....	13
Классификация.....	13
Диагностика.....	14
Первый этап.....	14
Второй этап.....	21
Третий этап.....	22
Лечение.....	27
Список литературы.....	29

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛАП – лимфаденопатия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

УЗИ – ультразвуковое исследование

CMV – цитомегаловирус

EBV – эпштейн-Барр вирус

HHV-6 – герпес вирус человека 6 типа

HSV – вирус простого герпеса 1, 2 типов

Ig – иммуноглобулин

VCA – капсидный антиген вируса Эпштейн-Барр

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. гематология;
2. онкология;
3. терапия;
4. инфекционные болезни
5. хирургия;
6. педиатрия;
7. патологическая анатомия;
8. организация здравоохранения и общественное здоровье.

Методология сбора доказательств:

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. П1).

Таблица П1 – Рейтинговая схема для оценки уровня достоверности доказательств

Уровни достоверности доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с

Уровни достоверности доказательств	Описание
	очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций

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

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

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

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл. П2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. П2)

Таблица П2 – Рейтинговая схема для оценки убедительности рекомендаций

Уровни убедительности рекомендаций	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
D	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+

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

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

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

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

Предварительная версия рекомендаций представлялась и обсуждалась на заседаниях Национального гематологического общества.

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

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

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

Окончательная редакция:

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

Введение

Лимфаденопатия (ЛАП) — увеличение лимфатических узлов любой природы в одной или нескольких анатомических зонах, относится к числу наиболее частых симптомов при многих заболеваниях и требует проведения тщательного диагностического поиска ее причины [1—7]. Этиология и патогенез ЛАП зависят от заболевания, симптомом которого она является.

Проблема дифференциального диагноза лимфаденопатий имеет большое значение для врачей многих специальностей: терапевтов, гематологов, онкологов, педиатров, хирургов, инфекционистов [8—11]. В большинстве случаев первичную диагностику проводит врач общей практики, направляющий больного к определенному специалисту. Приступая к диагностическому поиску, надо быть готовым к любому заболеванию [1—11].

Эффективный дифференциально-диагностический алгоритм предполагает знание по крайней мере основных причин увеличения лимфатических узлов. Основная проблема диагностики ЛАП состоит прежде всего в сходстве клинической картины опухолевых и неопухолевых ЛАП, которые занимают большое место в работе гематолога и онколога [9—11].

По данным исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии», на неопухолевые ЛАП приходится 30% первичных обращений к гематологу по поводу увеличенных лимфатических узлов [5]. Результаты исследования 1000 больных с неопухолевыми ЛАП показали, что нозологический диагноз устанавливается всего в 50% случаев. Частота выполнения биопсий у больных с неопухолевыми лимфаденопатиями составила 46%. При этом только у трети подвергнутых биопсии больных с неопухолевыми ЛАП она имела решающее значение в постановке диагноза. В остальных случаях морфологическое исследование биопсированного лимфатического узла позволяло констатировать отсутствие опухоли, но не приводило к уточнению диагноза [5].

Спектры этиологической структуры при локальной и генерализованной ЛАП радикально отличаются. При локальной лимфаденопатии соотношение опухоль/не опухоль составляет 1:1 (48% и 52% соответственно), при генерализованной в 90% случаев выявляется опухоль и только в 10% подтверждается неопухолевый генез ЛАП [5]. У 10% больных с исходным диагнозом «неопухолевая лимфаденопатия» при повторной биопсии диагностируются опухоль или не классифицируемая редкая патология. Нередко разграничить лимфатическую опухоль и реактивный процесс не удается, особенно это касается диагностически трудных случаев, пограничных состояний, атипично

протекающих лимфопролиферативных процессов. Диагноз в таких случаях устанавливается только со временем [5].

Анализ публикаций отечественных [1—5,8] и зарубежных [12—14] авторов, посвященных алгоритмам диагностики ЛАП, а также многолетний опыт работы «НМИЦ гематологии» [5] позволили разработать и внедрить протокол дифференциальной диагностики лимфаденопатий [15—17].

Термины и определения

Болезненность. Болевой синдром обычно возникает вследствие воспалительного процесса или нагноения, но может вызываться кровоизлиянием и/или некрозом ткани лимфатического узла. Наличие или отсутствие болезненности совершенно не позволяет исключить опухоль (Ш А).

Консистенция. Каменистая плотность лимфатического узла – признак метастатического поражения лимфатического узла при солидных опухолях. Плотные лимфатические узлы характерны для лимфатических опухолей. Более мягкие лимфатические узлы – признак инфекционного воспалительного процесса. В лимфатических узлах с нагноением может выявляться флюктуация (Ш А).

Конституциональная лимфаденопатия — встречается у детей и крайне редко у взрослых астенического телосложения и характеризуется длительным течением лимфаденопатии.

Лимфаденит — увеличение лимфатического узла, обусловленное воспалительной реакцией непосредственно в ткани узла. При этом воспалительная реакция вызвана тем, что возбудитель или иные субстанции попадают непосредственно в лимфатический узел.

Лимфаденопатия — увеличение лимфатических узлов любой природы. Термин носит исключительно обобщающий характер. Понятие «лимфаденопатия» употребляется при обсуждении дифференциального диагноза и для обозначения случаев, когда диагноз по разным причинам так и не был установлен.

Незначимая лимфаденопатия — увеличение лимфатических узлов подчелюстных и/или паховых областей у детей и молодых людей, связанное с их близостью к «входным воротам» множества инфекций, большинство из которых протекают субклинически.

Остаточная лимфаденопатия — наличие остаточного лимфатического узла после перенесенной инфекции, сопровождающейся лимфаденитом. Она может быть как локальной, так и генерализованной.

Размер. Вопрос нормы применительно к лимфатическим узлам имеет относительное значение: нормальные размеры и локализация зависят от возраста,

географического региона, профессии и других факторов. Пальпируемые лимфатические узлы выявляются чаще у детей и подростков, чем у взрослых, поскольку в детском возрасте происходят многочисленные контакты с «новыми» возбудителями. У взрослых лимфатические узлы размером до 1,0-1,5 см считаются нормальными (Ш А).

Реактивная гиперплазия лимфатического узла — увеличение лимфатического узла, обусловленное иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию, аутоиммунные процессы.

Регионарная лимфаденопатия - увеличение одной или нескольких смежных групп лимфатических узлов при наличии фиксированного очага проникновения инфекта.

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

Краткая информация

Кодирование по МКБ 10:

D36.0 — доброкачественное новообразование лимфатических узлов (болезнь Кастлемана, локальные варианты);

D47.9 — новообразование неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей неуточненное;

D76 — отдельные болезни, протекающие с вовлечением лимфоретикулярной ткани и ретикулогистиоцитарной системы;

D86.1 — саркоидоз лимфатических узлов;

I88.1 — хронический лимфаденит, кроме брыжеечного;

I88.8 — другие неспецифические лимфадениты;

I88.9 — неспецифический лимфаденит неуточненный.

Определение

лимфаденопатия - увеличение лимфатических узлов любой природы, относящееся к числу наиболее частых клинических симптомов, требующих проведения дифференциального диагноза.

Этиология и патогенез ЛАП - зависят от причины, вызывающей лимфаденопатию.

Эпидемиология - распространенность не известна.

Классификация

По природе увеличения лимфатических узлов:

- опухолевые формы ЛАП;
- неопухолевые формы ЛАП.

По распространенности процесса:

- локальная ЛАП — увеличение строго одной группы лимфатических узлов или нескольких групп, расположенных в одной или двух смежных анатомических областях (наличие первичного очага не обязательно);
- генерализованная ЛАП — увеличение лимфатических узлов в двух или более несмежных зонах.

По длительности:

- непродолжительная ЛАП — длящаяся менее двух месяцев;
- затяжная ЛАП — длящаяся более двух месяцев.

По характеру течения:

- острая ЛАП;
- хроническая ЛАП;
- рецидивирующая ЛАП.

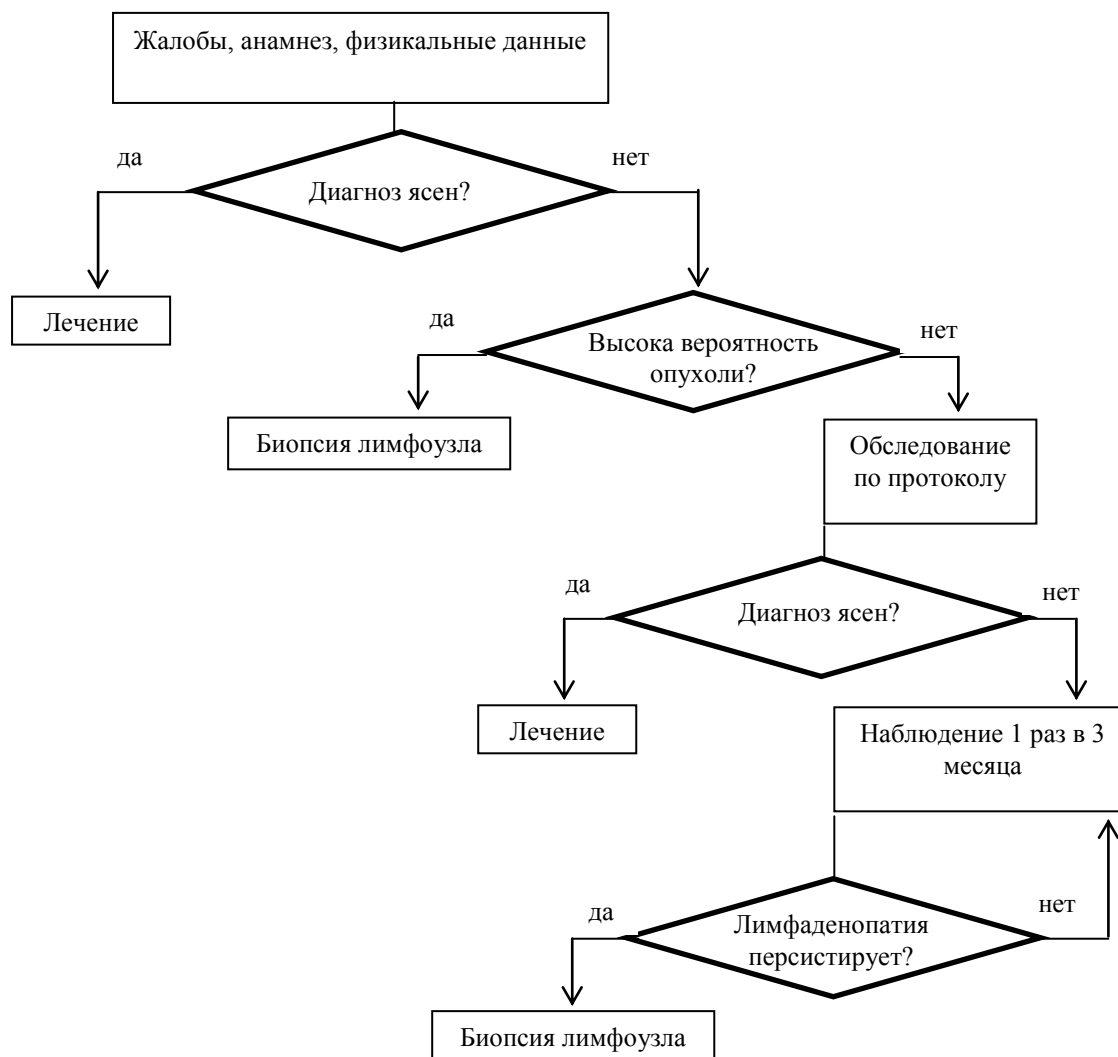
Диагностика

Алгоритм диагностики ЛАП складывается из нескольких этапов.

Первый этап

Первый этап заключается в сборе жалоб, данных анамнеза жизни и анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза и физикального исследования (рис.1) (II А).

Рисунок 1. Алгоритм первичной диагностики пациентов с ЛАП



Жалобы и анамнез:

- сбор жалоб: наличие локальной или генерализованной лимфаденопатии, В-симптомов (ночные профузные поты; повышение температуры тела более 38 градусов не менее 3 дней подряд; снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев), болевого синдрома, локальных изменений кожных покровов;
- сбор анамнеза заболевания: время появления лимфаденопатии и предшествующие ей события (инфекционные заболевания [18], контакт с животными, поездки в эндемичные очаги, применение лекарственных препаратов и др.), динамика жалоб (изменение размеров лимфатических узлов и/или интенсивности болевого синдрома с течением времени);
- сбор анамнеза жизни: образ жизни больного, род занятий, профессия, наличие/отсутствие выездов за пределы РФ в предшествующие заболеванию 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

Комментарии: связь образа жизни, профессии и рода занятий указана в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1. Эпидемиологические данные, профессиональные факторы, важные в диагностике лимфаденопатий.

Причина	Заболевание
Контакт с кошкой	Болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз
Употребление мяса, подвергнутого недостаточной термической обработке	Токсоплазмоз, бруцеллез
Контакт с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез	Туберкулез
Употребление сырого молока и молочных продуктов, не подвергшихся термической обработке или пастеризации	Бруцеллез, туберкулез
Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия	Цитомегаловирус (CMV), ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты
Беспорядочные половые связи, гомосексуализм	ВИЧ-инфекция, сифилис, HSV, CMV, гепатит В, гепатит С
Наркомания	ВИЧ-инфекция, сепсис и эндокардит, гепатит В, гепатит С
Эпилепсия	ЛАП на фоне длительного приема фенитоина, карбамазепина
Частые инфекции с детского возраста	Врожденный переменный иммунодефицит
Профессиональные вредности	
Ювелирное дело	Саркоидоз
Работа в мясомолочной промышленности, ветеринария	Бруцеллез, токсоплазмоз
Охота, лесное дело, выделка шкур, работа с грызунами	Туляремия Болезнь крысиных укусов – содоку
Рыбная ловля, работа на скотобойнях	Эризипелоид
Садовое дело, торговля цветами	Споротрихоз
Укус клеща	Клещевые риккетсиозы, болезнь Лайма (боррелиоз), туляремия
Работа с минералами, почвой	Нокардиоз
Купание в водоемах тропических стран, бассейнах	Атипичные микобактериозы (гранулема купальщиков)

Таблица 2. Лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфатических узлов (в контексте иммунной реакции - гиперчувствительности).

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

Таблица 3. Географическое распространение основных эндемичных инфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией.

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

Физикальное обследование:

Осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек (цвет, патологические высыпания и образования, следы от кошачьих царапин и укусов насекомых, наличие

имплантов и татуировок, воспалительные изменения слизистых оболочек); пальпацию периферических лимфатических узлов с оценкой локализации, размера, плотности, спаянности с окружающими тканями, болезненности, цвета кожи над лимфоузлом; оценку костно-суставной системы; наличие гепато- и/или спленомегалии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы (таблица 4,5) [1 - 3, 8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

Комментарии: в шейной области за лимфоузлы часто принимают: боковые и срединные кисты шеи, заболевания слюнных желез, извитость (кинкинг - синдром) и аневризмы сонных артерий (при пальпации выявляется пульсация), последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части, меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра - ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя). уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров, липомы. В подмышечной области за лимфатические узлы часто принимается: добавочная доля молочной железы, гидраденит, привычный вывих плечевого сустава (таб. 4,5).

Таблица 4. Локализация лимфатических узлов, зоны дренирования лимфы и наиболее частые причины увеличения.

Локализация	Зона дренирования	Наиболее распространенные заболевания
Затылочные (на буграх затылочной кости)	Кожа волосистой части головы и задней части шеи	Трихофития и микроспория, педикулез, себорейный дерматит, краснуха, ВИЧ-инфекция, другие локальные инфекции и опухоли
Сосцевидные (в области сосцевидного отростка)	Височная часть скальпа, ушная раковина, среднее ухо	Локальные инфекции, отит, мастоидит, заболевания волосистой части головы, краснуха
Околоушные: лимфатические узлы располагаются как над околоушной слюнной железой, так и непосредственно в ее ткани. В ткани других слюнных желез лимфатических узлов нет.	Латеральная часть глаза и век, конъюнктивы, кожа височной области, Наружное ухо	Конъюнктивиты, локальные инфекции Окулогландулярный синдром Парино - осложнение бартономеллеза и туляремии.
Подчелюстные	Кожа лица и медиальной части конъюнктивы. Слизистая губ и рта, язык, слюнные железы.	Инфекции полости рта, уха, синусов, носоглотки, головы и шеи
Подбородочные	Нижняя губа, дно рта,	Локальные инфекции. Инфекции,

	слизистая десен в области нижних резцов, язык, кожа щек	вызванные EBV, CMV, токсоплазмами
Переднешейные (югулярные, кпереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы в верхнем шейном треугольнике)	Кожа лица, ухо, слюнные железы, слизистые оболочки носа, зева и полости рта, язык (кроме верхушки), миндалины	Локальные инфекции, фарингит, краснуха
Заднешейные лимфатические узлы (позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в нижнем шейном треугольнике)	Скальп, органы шеи, кожа рук и грудной клетки. Дренажные шейных и подмышечных лимфатических узлов.	Локальные инфекции, моноклеозоподобный синдром, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, опухоли головы и шеи,
Надключичные справа	Средостение, Легкие, Пищевод Кожа верхней части грудной клетки	Опухоли легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, забрюшинного пространства
Надключичные слева («Вирховская железа»)	Грудная клетка, органы брюшной полости	Лимфомы, опухоли грудной клетки, забрюшинного пространства, бактериальные и грибковые инфекции
Подмышечные лимфатические узлы	Руки, стенка грудной клетки, Молочная железа	Локальные инфекции, бартонеллез, опухоли молочной железы, лимфомы, силиконовый трансплантат, меланома
Локтевые	III, IV, V пальцы, внутренняя поверхность ульнарная часть кисти, ульнарная поверхность предплечья	Локальные инфекции, лимфомы, саркоидоз, туляремия, вторичный сифилис
Паховые (по ходу паховой связки)	Половые органы, мошонка, промежность, кожа ног, нижней части живота, ягодиц	Инфекция ног и стоп, герпетические инфекции, гонорея, сифилис, шанкроид, венерическая гранулема, лимфомы, опухоли таза, и гениталий, урогенитальные инфекции
Подколенные	Кожа ног и стоп	Локальные инфекции

Таблица 5. Значение клинических признаков при лимфаденопатии.

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	инфекционный моноклеоз лимфатические опухоли острые и хронические лейкозы ревматоидный артрит системная красная волчанка хронический гепатит с системными проявлениями саркоидоз Сепсис
Кожные проявления	инфекционный моноклеоз

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

При подозрении на нелимфоидную природу локального образования следует исключить заболевания, маскирующиеся под локальную ЛАП. За лимфатические узлы часто принимаются (ШВ):

в шейной области:

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

- последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части;
- меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра — ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя);
- уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров.

в подмышечной области:

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

После сбора жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, эпидемиологического анамнеза и физикального исследования проводят анализ полученных сведений, и, если диагноз ясен, назначают лечение; при отсутствии диагноза переходят ко второму этапу, который включает выполнение обязательных, дополнительных и инструментальных исследований (III A).

Второй этап

1) Лабораторная диагностика:

- Обязательные исследования: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи; развернутый биохимический анализ крови (общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов, билирубин общий и его фракции, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ –глутамилтранспептидазы, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза); анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов В и С [4, 5, 7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

- Дополнительные исследования: серологическая и молекулярная диагностика герпесвирусной инфекции (антитела и ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса 1,2 типов); серологическая диагностика токсоплазмоза, бартонеллеза (болезнь кошачьей царапины), бруцеллеза, риккетсиозов, боррелиоза и др. инфекционных заболеваний; проба Манту, количественный ИФА на противотуберкулезные антитела; специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита; иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и концентрированной мочи [7, 8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III).

2) *Инструментальная диагностика:*

- ультразвуковое исследование лимфатических узлов; компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов [7, 8, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III).

Комментарии: *УЗИ позволяет отличить лимфатический узел от других образований, дополнительное цветовое доплеровское картирование показывает варианты кровотока, т. е. васкуляризацию лимфатического узла и позволяет отличить свежий процесс в лимфатическом узле от перенесенного в прошлом и оставившего только склеротические изменения, а иногда позволяет с высокой вероятностью подозревать опухолевый процесс и оценить активность остаточного опухолевого образования. КТ и МРТ имеет преимущество перед УЗИ в тех случаях, когда необходимо оценить состояние лимфатических узлов в недоступной для ультразвука локации, например, ретроперитонеальных и средостенных лимфатических узлов.*

3) *Консультации специалистов:*

- обязательные специалисты: инфекционист; онколог; отоларинголог [9 - 11];
- дополнительные специалисты: гинеколог; дерматовенеролог; пульмонолог, ревматолог, фтизиатр [9 - 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III).

Пациенты без установленного диагноза и с подозрением на заболевание кроветворной системы направляются на консультацию к гематологу/онкологу или в специализированное гематологическое/онкологическое учреждение [12 - 15].

Третий этап

1. *Показания для направления к гематологу:*

- любая необъяснимая лимфаденопатия длительностью более 2-х месяцев;
- лимфаденопатия с наличием выраженных симптомов интоксикации при отсутствии клинических признаков инфекционного заболевания;
- лимфаденопатия с увеличением печени и селезенки;
- лимфаденопатия с изменениями показателей периферической крови;
- в случаях с отсутствием эффекта от эмпирической антибактериальной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

2. Показания для проведения эксцизионной первичной биопсии или повторных биопсий лимфатических узлов:

- при высокой вероятности опухолевого поражения по результатам неинвазивного обследования;
- при отсутствии диагноза после выполнения всех неинвазивных исследований и сохраняющейся ЛАП;
- при персистирующей лимфаденопатии;
- при подозрении на опухолевый генез лимфаденопатии у пациентов с реактивными лимфатическими узлами, прилежащими к опухоли, или реактивными изменениями, предшествующими выявлению лимфатических опухолей (синусный гистиоцитоз; паракортикальная реакция с обилием плазматических клеток и макрофагов; склеротические изменения/сосудистая реакция (за исключением паховых лимфатических узлов); некроз лимфатического узла по данным морфологического исследования) [4, 16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

3. Правила выбора лимфатического узла и выполнения его биопсии:

- для биопсии выбирают максимально увеличенный и измененный лимфатический узел, появившийся первым. В случаях наличия конгломерата предпочтительнее частичная резекция опухолевого конгломерата, чем прилежащих отдельных лимфатических узлов (не существует однозначных критериев размеров лимфатического узла, который подлежит биопсии. Тем не менее, у взрослых размер лимфатического узла более 3 см вне связи с инфекцией должен рассматриваться как потенциальное показание к биопсии (III C). В редких случаях повторная биопсия требуется при неверном выборе лимфатического узла (например, биопсированный подкожный лимфатический узел при наличии массивного опухолевого поражения средостения. У большинства таких пациентов биопсии подвергается один из наиболее измененных периферических лимфатических узлов, и, несмотря на его значительное увеличение и длительный анамнез, по результатам первой биопсии диагноз установить не удается);

- при наличии нескольких групп лимфатических узлов порядок выбора следующий: надключичный - шейный - подмышечный – паховый;
- перед выполнением биопсии необходимо сформулировать предварительные варианты диагноза, поскольку от этого зависит объем исследований биопсийного материала;
- биологический материал биопсированного лимфатического узла направляется в патологоанатомическую лабораторию/отделение в физиологическом растворе или 10% забуференном растворе формалина в рассеченном виде при длительности фиксации не менее 8 часов до 24 часов (III C) [4, 17, 18];

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I).

- показания для пункции лимфатического узла: солитарное увеличение лимфатического узла без образования конгломератов (метастатическое поражение лимфатического узлов, как правило, не сопровождается образованием конгломератов) при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс; жидкостной характер образования по ультразвуковым данным или наличие флюктуации при пальпации.

4. *Морфологическое исследование биопсированного лимфатического узла с выделением дифференциально-диагностической группы* - дифференциально-диагностические группы носят патогенетический характер, приближены к клинике, и каждая из них требует определенных дополнительных исследований, что сужает диагностический поиск (таблица 6) [19-23].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I).

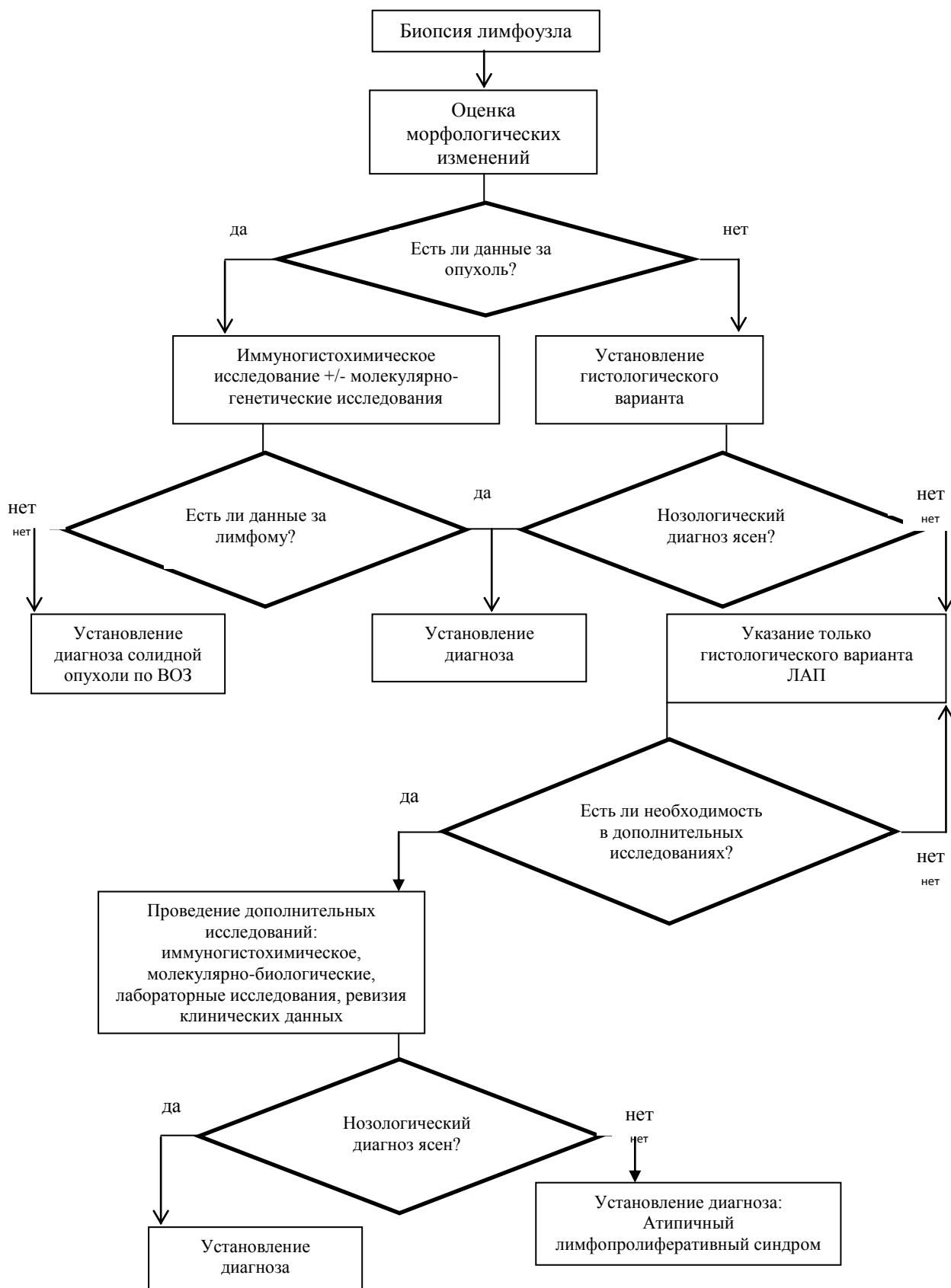
Таблица 6. Частота выявления выделенных дифференциально-диагностических групп при неопухолевых лимфаденопатиях.

Доминирующий гистологический вариант	Частота выявления гистологических вариантов в %	Наиболее частые причины
Фолликулярная гиперплазия	41%	Бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные болезни, СПИД, токсоплазмоз, сифилис, болезнь Кастлемана
Паракортикальная гиперплазия	8%	Вирусные инфекции, EBV, CMV
Гранулематозный лимфаденит	21%	Туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз, специфические гранулемы

Гнойно-некротический и гнойный лимфаденит	8%	Фелиноз (бартоinelлез), туберкулез, бактериальные, грибковые инфекции
Синусный гистиоцитоз как ведущий признак	9%	Опухоль в 50% случаев
Некроз узла как ведущий признак	5%	Опухоль в 50% случаев
Атрофические изменения	5%	Диагностический поиск не требуется
Дерматопатический лимфаденит	3 %	Сопутствует кожным болезням

Алгоритм дифференциальной диагностики после проведения биопсии лимфатического узла представлен на рисунке 2 и основан на выявленных морфологических изменениях. В случаях с морфологической картиной опухолевого поражения (лимфома или нелимфоидная опухоль) проводится ряд дополнительных исследований (иммуногистохимическое и/или молекулярно-генетическое исследование) для уточнения нозологической формы согласно ВОЗ классификации. При отсутствии опухолевого поражения, устанавливается гистологический вариант ЛАП согласно дифференциально-диагностическим группам (таблица 6), в зависимости от которого проводятся/непроводятся дополнительные исследования – повторный сбор жалоб, данных анамнеза жизни, заболевания, объективного осмотра, лабораторное и инструментальное исследования (рисунок 2).

Рисунок 2. Алгоритм постбиопсийной диагностики ЛАП



Лечение

Консервативное лечение:

Вид терапии зависит от окончательного диагноза, установленного после обследования, единого стандарта лечения лимфаденопатии не существует. Проводить консервативное лечение следует в случае доказанной неопухолевой природы ЛАП:

- антибактериальная терапия может быть назначена при наличии явного инфекционного очага в регионарной зоне. Если очага нет, показанием к эмпирической терапии антибиотиком широкого спектра является комбинация следующих признаков: увеличение боковых шейных лимфатических узлов воспалительного характера, недавно перенесенная инфекция верхних дыхательных путей, наличие признаков острофазной реакции (повышение СОЭ, С-реактивного белка, ЛДГ, бета2-микроглобулина) [8, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III).

- Физиотерапия включена в стандарты оказания медицинской помощи при абсцедирующих лимфаденитах и аденофлегмонах в центрах амбулаторной хирургии с однодневным стационаром. Может применяться в стадии реконвалесценции после гнойных лимфаденитов. Не рекомендуется применение физиотерапии при лимфаденопатии неясного генеза [22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

Хирургическое лечение: радикальное хирургическое удаление увеличенных лимфатических узлов - стандарт лечения при локальном варианте болезни Кастлемана (доброкачественная лимфаденопатия) [22, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III).

Реабилитация.

Зависит от этиологии и распространенности лимфаденопатии, окончательного диагноза.

Профилактика и диспансерное наблюдение

- в случае диагностирования неопухолевых лимфаденопатий рекомендовано: проведение профилактических мер, направленных на устранение факторов, являющихся причиной развития лимфаденопатии (проведение профилактических прививок,

прекращение контакта с животными и употребления продуктов животного происхождения без предварительной термической обработки, соблюдение эпидемических правил перед поездками в другие страны и регионы, соблюдение личной гигиены и др. [1 - 8].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

- больные с неопухолевыми лимфаденопатиями подлежат диспансерному наблюдению каждые 3 месяца [1 - 8].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II).

Список литературы:

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Том 2. Москва: Ньюдиамед, 2005; с. 274.
2. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях. Справочник поликлинического врача. Том 3. Москва, 2005; с. 238.
3. Казанцев А.П. Лимфаденопатии / Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Под ред. Зубик Т.М. Москва: Медицина, 1991; с.115-129.
4. Меликян А.Л. Неопухолевые лимфаденопатии. Докт. дисс. Москва, 2008; с. 320.
5. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов. Дисс.докт.мед.наук. Москва, 1997; с. 450.
6. Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа для Европейского региона ВОЗ. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ 2009; <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
7. Хоффман К., Рокштро Ю.. Лечение ВИЧ-инфекции. Москва: Валент, 2012; с. 440-457.
8. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М./Синдром увеличенных лимфоузлов как педиатрическая проблема. Лечащий врач.1998, №3.С18-23
9. Bazemore A., Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy // American Family Physician. – 2002. – Vol. 66, N 11. – P.2103-2110.
10. Frizzera G., Seo I.S. Histopatology of Non- Malignant Lymphadenopathies / Begin and malignamnt lymphadenopathies / Eds. Pangalis G. and Polliack A. Harwood academic publishers, 1993. – 338p.
11. Pangalis G., Boussiottis V., Fessas P., Polliack A. Clinical approach to patient with lymphadenopathy / Benign and malignant lymphadenopathies / Eds. Pangalis G. and Polliack A. Harwood academic publishers, 1993. – 338p.
12. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation // American Family Physician. – 1998. – Vol.58, N 6. – P.1313-1320
13. Habermann T.M., Steensma D.P. Diagnostic Considerations for Lymphadenopathy // Mayo Clin. Proc. – 2000. – Vol.75. – P.723-732
14. Ghirardelli M., Jemos V., Gobbi P. Diagnostic approach to lymph node enlargement // Haematologica. – 1999. – Vol.84. – P.242-247.
15. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий. Клиническая онкогематология. Том 2 (№4), 2009; с. 306-315.
16. Меликян А.Л., Ковалева Л.Г. Погорельская Е.П. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий. Учебное пособие. Москва, 2011; с.4-46.

17. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий. Программное лечение заболеваний системы крови/Под ред. В.Г.Савченко. Москва, 2012; с. 417-152.
18. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни. Москва: Ньюдиамед, 2007; с. 653.
19. Strauchen J.A. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press, 1998; p. 415.
20. Ioachim H., Ratech H. Ioachim's lymph node pathology. Lippincott Williams Wilkoms, 2006; p. 624.
21. Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфатических узлов. Клиническая онкогематология 2009; том 2 (№4): с. 297-306.
22. Меликян А.Л., Егорова Е.К. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастанмана. Терапевтический архив. №7, 2015; с.64-71.
23. Егорова Е.К., Ковригина А.М., Меликян А.Л. Морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов болезни Кастанмана. ЧАСТЬ 1. Диагностические критерии смешанно-клеточного варианта болезни Кастанмана. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. №1: 16-23.
24. Меликян А.Л., Капланская И.Б., Корнева Е.П., Франк Г.А. Болезнь Кастанмана / А.Л. Меликян // Тер. Арх. – 2005. – №77 (7). – С. 48-53.