

С использованием разработанного метода молекулярно-генетического типирования изучена генетическая структура промотора *ptxP* коклюшного токсина 342 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в 1948–2012 гг. (из них 84 штамм выделен от больных коклюшем в 1948–1999 гг. и 258 штамм выделен от больных коклюшем в 2000–2012 гг.). Все штаммы были предварительно идентифицированы в бактериологическом методе и секвенированы фрагменты их промотора *ptxP*. В результате проведенного исследования выявлены особенности генетической структуры *ptxP* промотора и показано, что для 57 (24,6%) штаммов характерным был рестрикционный профиль типов *KpnI*-1 и *MluI*-2 и данные штаммы при секвенировании несли *ptxP1* аллель промотора; 24 (10,3%) штамма характеризовались рестрикционным профилем *KpnI*-1 и *MluI*-1 и имели *ptxP2* аллель и 151 (65,1%) штамм характеризовался рестрикционным профилем *KpnI*-2 и *MluI*-2 и несли *ptxP3* аллель промотора КТ. Следовательно, показана специфичность нового метода на основе ПЦР-ПДРФ, т. е. получено полное совпадение с результатами секвенирования промотора *ptxP*.

Выводы

1. Разработанный метод мониторинга штаммов *B. pertussis* по структуре *ptxP* промотора, на основе изучения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов амплифицированных продуктов (ПЦР-ПДРФ), дает возможность дифференцировать штаммы с особенностями структуры промотора *ptxP* и, как следствие, с увеличенной продукцией коклюшного токсина.

2. Разработанный метод типирования штаммов *B. pertussis* может являться инструментом при мониторинге штаммов возбудителя коклюша в системе эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией, позволяющим проводить наблюдение за циркулирующей популяцией *B. pertussis*, выявлять высоковирулентные штаммы возбудителя коклюша и следить за их распространением. На новый молекулярно-генетический метод типирования штаммов *B. pertussis*, имеющих различную структуру промотора *ptxP*, подан патент на изобретение.

Литература:

1. Analysis of Swedish *Bordetella pertussis* isolates with three typing methods: characterization of an epidemic lineage / Advani A.,

- H.G.J. Van der Heide, H.O. Hallander, F.R. Mooi // *J. of Microbiological Methods*. — 2009. — V. 78. — P. 297 — 301.
2. Appearance of *fim3* and *ptxP3* —*Bordetella pertussis* strains in two regions of Sweden with different vaccination program / A. Advani et al // *Vaccine*. — 2011. — V. 29. — P. 3438 — 3442.
3. Selection and emergence of *ptxP3* allele in the evolution of *Bordetella pertussis* / C. Lam et al // *Infect. Genetic Evolution*. — 2012. — V. 12. — P. 492–495.
4. *Bordetella pertussis* with increased pertussis toxin production associated with pertussis resurgence / F.R. Mooi F. R. et al // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — V. 15. — P. 1206–1213.
5. Polymorphism in the pertussis toxin promoter region affecting the DNA-based diagnosis of *Bordetella* infection / Nygren M., Reizenstein E., Ronaghi M., Lundeberg J. // *J. Clin. Microbiology* — 2000. — V. 38. — P. 55 — 60.
6. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в г. Москве / О.Ю. Борисова и др. // *Журнал эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2010. — № 4. — С. 33 — 39.
7. Лыткина И.Н. Заболеваемость коклюшем в Москве и организация мероприятий по ее снижению / Лыткина И.Н., Г.Г. Чистякова, Н.Н. Филатов // *Новости вакцинопрофилактики: Вакцинация*. — 2004. — № 35. — С. 8–9.
8. Особенности эпидемического процесса коклюшной инфекции в Москве на современном этапе / Г.Г. Чистякова и др. // *ЖМЭИ*. — 2005. — № 5. — С. 35–40.
9. Особенности генотипической изменчивости штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России / Алешкин В.А., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Мазурова И.К. // *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН*. — 2012. — № 5 (87). — Ч. 1. — С. 177 — 183.
10. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России / О.Ю. Борисова и др. // *Медицинский альманах*. — 2012. — № 2 (21). — С. 30 — 34.
11. Динамика изменчивости основных генов патогенности штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в Москве (1948–2005 г. г.) / Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Комбарова С.Ю., Гадуа Н.Т., Алешкин В.А. // *Молекулярная медицина*. — 2008. — № 1. — С. 40 — 45.
12. Семенов Б.Ф., Захарова Н.С., Мазурова И.К. Подъем заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы, объясняющие этот феномен // *ЖМЭИ*. — 2003. — № 6. — С. 70–73.
13. Современные штаммы *Bordetella pertussis*: молекулярная и иммунобиологическая характеристика / А.С. Шинкарев и др. // *Журн. Микробиол.* — 2007. — № 4. — С. 20 — 25.
14. Antigenic divergence between *B. pertussis* clinical isolates from Moscow, Russia, and vaccine strains / O. Borisova et al // *J. Clin. And Vaccine Immunology*. — 2007. — № 28. — P. 234–238.
15. Министерство здравоохранения СССР. Инструкция по бактериологическому и серологическому исследованиям при коклюше и паракоклюше. — 1984. — 23 стр.

Шейная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики

С. Ю. ТЕРЕЩЕНКО

ГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический Научный Центр» Минздравсоцразвития РФ

Шейная лимфаденопатия является очень частой диагностической находкой в практике педиатра. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части паци-

ентов лимфаденопатия является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезного заболевания, своевременное выявление которого зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь. В настоящей публикации детально рассмотрены основные инфекционные причины шейной лимфаденопатии у детей, представлен диагностический алгоритм.

Ключевые слова: лимфаденопатия, инфекции, дети, дифференциальный диагноз

Cervical Lymphadenopathy of Infectious Etiology in Children: Issues of Differential Diagnosis

S. Yu. Tereshchenko

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk branch of «Hematological Scientific Centre», Krasnoyarsk

Cervical lymphadenopathy is a very frequent diagnosis in pediatric practice. Most of the cases of lymph nodes enlargement in children are not associated with severe, life-threatening diseases. However, in some patients lymphadenopathy is an easily accessible indicator for early diagnosis of a serious illness. Early detection of such indicators can often save a child's health and even life. This article details the main infectious causes of cervical lymphadenopathy in children. The algorithm of the diagnostic is presented.

Key words: lymphadenopathy, infection, children, differential diagnosis

Контактная информация: Терещенко Сергей Юрьевич — д.м.н., проф., руководитель Отдела соматического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, ст.н. сотр. Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический Научный Центр» Минздравоохранения РФ; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г, Институт медицинских проблем Севера; (391) 228-06-83; legise@mail.ru

УДК 616.42-07

Шейная лимфаденопатия (ШЛ) очень часто встречается в рутинной педиатрической практике. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части пациентов ШЛ является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезной болезни, своевременное выявление которой зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь [1–3].

Периферическая лимфаденопатия (ПЛА) — это увеличение размеров одного или нескольких периферических лимфатических узлов в одной (локальная ПЛА) или нескольких анатомически несвязанных (генерализованная ПЛА) лимфатических группах. Если увеличение лимфоузла сопровождается внешними признаками воспаления (эритемой кожи, локальной гипертермией, плотной отечностью, болезненностью) используется термин «лимфаденит», которому может сопутствовать воспаление прилежащего лимфатического сосуда — «лимфангит».

У трети здоровых новорожденных удается пропальпировать шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы размером 3–12 мм [4]. В дальнейшем, по мере контакта ребенка с различными инфекционными стимулами, лимфоузлы увеличиваются в размерах и становятся доступными к пальпации у большинства детей. Считается, что максимальных размеров лимфоузлы достигают в возрасте 2–12 лет, после чего постепенно уменьшаются. Почти всегда у детей можно пропальпировать нижнечелюстные (как следствие респираторных инфекций) и паховые (вследствие микротравм нижних конечностей) лимфоузлы.

У детей 1–2 лет лимфоузлы могут пальпироваться в любых группах, за исключением надключичных, эпитрохлеарных и подколенных лимфоузлов, увеличение которых с высокой степенью вероятности является признаком патологии (пальпируются менее чем у 5% здоровых детей) [4]. У детей старше 2-х лет кроме вышеперечисленных областей патологичным считается также наличие пальпируемых затылочных и заушных (сосцевидных) лимфоузлов (некоторые авторы относят сюда и переднеушную группу) [4].

Во всех возрастных группах и для всех обычно пальпируемых лимфатических групп признаком лимфаденопатии является увеличение размеров лимфоузла более 1 см по его большому диаметру. Из этого правила есть два исключения: для эпитрохлеарных лимфоузлов особо критическим является размер 0,5 см, а для паховых — 1,5 см. Кроме того, особого внимания и выверенного диагностического алгоритма требуют лимфоузлы размером более 2 см.

ШЛ считается локальной (региональной), если увеличение лимфоузлов регистрируется только в группе цервикальных лимфоузлов. При этом в некоторых, особо оговариваемых случаях, одновременно может быть найдено умеренное увеличение и в других анатомически несвязанных группах, но локальная ПЛА всегда доминирует в клинической картине. Рациональный диагностический подход при ШЛ базируется на локализации и размере лимфоузлов, одно- или двустороннем характере поражения, наличия общих и локальных признаков инфекции, состояния дренируемых тканей, длительности увеличения лимфоузлов.

Отдельные этиологические факторы шейной лимфаденопатии

Бактериальные инфекции дренируемой зоны (чаще всего — ротоглотки), вызванные стрептококком (стрептококковый фарингит), стафилококком (инфекции кожи и подкожной клетчатки), реже — анаэробами (дентальные инфекции).

Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром инфекционной природы. Инфекционный мононуклеоз (ИМ) характеризуется триадой основных клинических симптомов — выраженная и нередко длительная лихорадка, тонзиллярный фарингит (нередко — с затруднением носового дыхания) и лимфаденопатия [5].

В большинстве (90 %) случаев этиологическим фактором ИМ является вирус вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), в этом случае речь идет о ВЭБ-положительном варианте. ВЭБ-негативный ИМ (мононуклеозоподобный синдром)

встречается в 10% случаев и может быть вызван цитомегаловирусом (ЦМВ), возбудителем токсоплазмоза, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами герпеса (внезапная экзантема, которая вызывается вирусом HHV-6, возможно, и HHV-7) и вирусами гепатита В и А. Возможны и неинфекционные причины мононуклеозоподобного синдрома, например — использование некоторых лекарственных препаратов, системная красная волчанка, лейкоз и т. д. [5].

Для ВЭБ-положительного ИМ характерна цервикальная ПЛА (чаще всего увеличиваются заднешейные лимфоузлы), выявляется лимфаденопатия и в других группах — например, затылочных, подмышечных, эпитрохлеарных и паховых, что позволяет отграничить ИМ от стрептококкового фарингита. Могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. В течение 2–4 недель у большинства больных увеличенные лимфоузлы значительно уменьшаются в размерах, хотя у некоторых пациентов ПЛА может персистировать.

Характерна выраженная слабость, которая может сохраняться длительное время после острого эпизода. В 50% обнаруживается спленомегалия, в 30–50% — гепатомегалия, в 5–10% — желтуха. Может быть макуло-папулезная или уртикарная экзантема (наиболее характерно появление сыпи после использования антибиотиков), часто можно увидеть характерную энантему на небе. Очень характерны абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз и наличие атипичных мононуклеаров. Часто выявляется повышение печеночных аминотрансфераз.

ВЭБ очень широко распространен в популяции и у детей младшего возраста первичное инфицирование часто проходит бессимптомно или под маской банальной ОРВИ. Пик характерных клинических проявлений ВЭБ-положительного ИМ приходится на подростковый возраст. Подтвердить диагноз необходимо выявлением специфических гетерофильных антител либо выявлением специфических IgM (персистируют около 3 месяцев после инфицирования) и IgG (персистируют пожизненно) против вирусного капсидного антигена (VCA), можно выявить вирусемию методом ПЦР. Антитела к вирусному нуклеарному антигену (EBNA) появляются на 6–12 неделе и персистируют пожизненно.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция — редкое состояние, критерии диагностики — персистирующие лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение печеночных трансаминаз, цитопения, детекция вирусемии (ПЦР) в высоких титрах. Ошибочно принимать за хроническую ВЭБ-инфекцию простое наличие длительных слабости/астении/субфебрилитета (очень характерных после острого эпизода ВЭБ-положительного мононуклеоза для большинства пациентов, которые нередко описывают свое состояние, как многомесячная «хроническая простуда») с одновременной лимфаденопатией (или без таковой) и детекцией различных специфических антител, некоторые из которых, как указывалось выше, продуцируются пожизненно [6]. Такое расширенное понимание хронического инфекционного процесса может ввести врача от правильного диагноза. Астения после перене-

сенной острой ВЭБ-инфекции проходит самостоятельно, без лечения через 3–9 месяцев [7]. Лечение истинной хронической активной ВЭБ-инфекции в настоящее время не разработано [6].

ЦМВ-инфекция чаще всего протекает асимптомно либо под маской обычной ОРВИ, но иногда проявляется мононуклеозоподобным синдромом с клиническими и гематологическими признаками, идентичным таковым при ВЭБ-положительном ИМ (включая наличие сыпи и атипичных мононуклеаров) [8]. Однако при ЦМВ-инфекции в этом случае на первый план выходит пролонгированная лихорадка (постоянного, тифоидного типа), генерализованная лимфаденопатия и фарингит выражены значительно слабее. Значительная цервикальная ПЛА выявляется несколько реже, чем при ВЭБ-инфекции. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM или 4-кратным ростом титра IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 2–4 недели. Специфическое лечение инфекции у иммунокомпетентных пациентов не требуется.

Токсоплазмоз — широко распространенное инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным протозойным паразитом *Toxoplasma gondii* [4]. Хотя чаще всего заболевание протекает малосимптомно, изредка возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, чаще — без характерных для ВЭБ и ЦМВ гематологических сдвигов, лихорадка выражена значительно слабее и может отсутствовать, хотя цервикальные и другие лимфоузлы часто увеличены значительно. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgG (с определением авидности), могут обнаруживаться атипичные мононуклеары. Подавляющее большинство случаев острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов лечения не требует [9].

В некоторых случаях мононуклеозоподобный синдром может быть вызван системной герпес-вирусной инфекцией (**HHV-6, HHV-7**) и **вирусами гепатита В** (реже — гепатита А), что нужно всегда иметь в виду при обнаружении повышения печеночных трансаминаз и гепатомегалии. Хронический вирусный гепатит С может проявляться различными внепеченочными симптомами (слабость, лимфаденопатия, криоглобулинемия (пурпура, артралгия, слабость), лимфома, кожные проявления, включая кожный васкулит, сиалоаденит, тиреоидит, гломерулонефрит, увеит, диабет) [10]. Также как и при ВЭБ-инфекции, в случае вирусных гепатитов преимущественно увеличиваются заднешейные лимфоузлы. Подтверждается диагноз выявлением вирусных антигенов и специфических антител.

ВИЧ-инфекция в стадии первичных проявлений типично характеризуется наличием лихорадки, признаков фарингита и генерализованной лимфаденопатии, т.е. классической триады мононуклеозоподобного синдрома. Характерно также наличие головной боли, миалгии/артралгии, полиморфной сыпи, язвенного поражения слизистых, возможны гепатоспленомегалия, диарея. Указанные симптомы обычно появляются в период от 3 недель до 3 месяцев с момента первичного инфицирования. Чаще всего поражаются затылочные, шейные, подмышечные и паховые группы лимфоузлов, после стихания общих симптомов ПЛА может

персистировать многие месяцы. Гематологические изменения аналогичны таковым при ВЭБ-инфекции, хотя атипичные мононуклеары обнаруживаются реже. Дифференциальный диагноз ВИЧ- и ВЭБ-инфекций по клиническим данным затруднителен, необходимо обращать внимание на следующее:

- для ВИЧ-инфекции очень характерно формирование мелких, четко отграниченных, болезненных язвочек слизистых рта и/или половых органов, что совершенно не свойственно инфекциям, вызванным ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой, вирусами гепатита;

- при ВИЧ-инфекции макуло-папулезная (реже — уртикарная, везикулярная, пустулезная) сыпь в области головы, шеи, верхней части туловища, конечностей появляется спонтанно через 48—72 часа после начала лихорадки, вне какой либо связи с использованием антибактериальных препаратов, в то время как при ВЭБ-инфекции появление сыпи обычно провоцируется использованием антибиотиков (чаще — aminopenicillinov);

- для ВЭБ-инфекции характерен более выраженный тонзиллярный фарингит, как правило, с экссудацией (наложениями), нехарактерна диарея и менее характерны типичные для ВИЧ-инфекции факторы риска заражения.

В некоторых случаях стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции может проходить бессимптомно или проявляться только изолированной генерализованной ПЛА в качестве моносиндрома. Поскольку антитела к ВИЧ в стадии первичных проявлений инфекции часто не обнаруживаются, в случае ВЭБ-негативного мононуклеоза или бессимптомной генерализованной ПЛА при первоначально отрицательном результате необходимы повторные тестирования через 3 и 6 месяцев после возникновения первых проявлений.

Туберкулез лимфатических узлов — нередкое внелегочное проявление инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (30—40% от всех случаев внелегочного туберкулеза [11]). Из периферических групп наиболее часто вовлекаются шейные лимфоузлы, возможно поражение и других групп, например, надключичных, подмышечных и паховых. В большинстве случаев туберкулезный лимфаденит носит односторонний характер (70%), лимфоузлы при этом умеренно плотные, но не напряженные, фиксированные к окружающим тканям. Типично для туберкулезного лимфаденита локальное множественное поражение лимфоузлов по типу «солнечной системы» (один большой узел в центре и по периферии от него узлы меньшего диаметра) [1, 12]. Возможны уплотнение прилежащих тканей, флюктуация и формирование абсцессов и фистул. Нужно обращать внимание на классические клинико-anamnestические признаки туберкулеза (контакт с больными, общая слабость, повышение температуры, кашель более 3 недель, кровохаркание, ночные поты, потеря массы тела или отставание в физическом развитии, генерализованная лимфаденопатия). Подтверждается диагноз положительным туберкулиновым тестом, гамма-интерфероновым тестом (информативность у детей — в процессе изучения), выявлением бактерии в мокроте или желудочном аспирате (посев, ПЦР), наличием рентгеноло-

гических изменений. В сомнительных случаях помогает гистологическое (казеозные гранулемы) и бактериологическое исследование биоптата пораженного лимфоузла.

Нетуберкулезный микобактериоз лимфоузлов наиболее часто выявляется у детей до 5 лет и вызывается широким спектром нетуберкулезных микобактерий: *Mycobacterium avium complex*, *M. Bovis*, *M. Scrofulaceum*, *M. Malmoense*, *M. Haemophilum*. Источником заражения могут быть непастеризованное молоко, вода, почва, пыль [13]. Характер поражения лимфоузлов аналогичен описанному выше для туберкулезного лимфаденита. Наиболее частые области поражения — тонзиллярные и подчелюстные группы, характерно медленное (2—3 недели) одностороннее увеличение лимфоузлов до размера 3—5 см. Общие симптомы выражены очень слабо или могут отсутствовать. Нет указаний на контакт с туберкулезными больными, рентгенография грудной клетки не выявляет патологии, туберкулиновый тест < 15 мм (обычно — 5—10 мм). Подтвердить диагноз помогает выявление гранул при гистологическом исследовании биоптата или идентификация бактерии.

Дифтерия — инфекционное заболевание, которое вызывается грампозитивной *Corynebacterium diphtheriae*. Диагноз должен быть заподозрен при наличии таких клинических признаков, как фарингит с характерными плотными белыми наложениями, кровоточащими при попытке удаления, нередко распространяющимися за пределы тонзиллярных миндалин, цервикальная лимфаденопатия с отеком мягких тканей, слабо выраженной лихорадка, особенно при сочетании указанных признаков с положительным эпидемиологическим анамнезом. Вероятность диагноза повышается при наличии таких признаков, как распространение наложений на небо, носовую полость, паралич мышц неба, охриплость, стридор, серозно-гемморрагические выделения из носа, выраженный токсикоз. Диагноз должен быть подтвержден культуральным выделением бактерии или детекцией дифтерийного токсина.

Болезнь «кошачьей царапины» (доброкачественный лимфоретикулез) — острое инфекционное заболевание, в большинстве случаев проявляющееся самоограничивающимся локальным лимфаденитом. Основной путь инфицирования — контакт с кошками (особенно котятами), собаками, основной возбудитель — *Bartonella henselae* [15]. Первичное поражение кожи появляется через 3—10 дней после инокуляции, проявляется в виде эритемы и папулы (реже — пустулы и узла) и длится 1—3 недели. Через 2—3 недели после заражения увеличиваются региональные к месту внедрения лимфоузлы (чаще — подмышечные, эпитрохлеарные, шейные), в среднем, лимфаденопатия длится 4 месяца. Общие симптомы, включая повышение температуры тела, выражены умеренно и могут длиться 4—6 недель. В редких случаях (10—15%) болезнь может сопровождаться диссеминацией возбудителя, что может проявляться лихорадкой (нередко расцениваемой как лихорадка неясного генеза), генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки, глаз (ретинит, синдром Парино), неврологической симптоматикой (энцефалопатия, попе-

Таблица 1. Инфекционные причины лимфаденопатии и лимфаденита шейных лимфоузлов [15]

Клиническая презентация	Этиология		
	Частая	Нечастая	Нечастая
Острая двусторонняя	Риновирус Аденовирус Энтеровирус Herpes simplex Стрептококк группы А Вирус Эпштейна-Барр ^{#*} Цитомегаловирус ^{#*}	Краснуха Корь Паротит Внезапная экзантема (вирусы герпеса HHV6, HHV7) Парвовирус В19 [#] Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae	Дифтерия
Острая односторонняя	Стрептококк группы А Стафилококк Анаэробы	Стрептококк группы В (новорожденные) Туляремия* Грам-отрицательные бактерии	Yersinia enterocolitica (иерсиниоз)* Yersinia pestis (чума) [#] Сибирская язва [#]
Подострая/хроническая односторонняя	Болезнь «кошачьей царапины» Туберкулез* Нетуберкулезные микобактерии	Токсоплазмоз* Актиномикоз	Nocardia brasiliensis Aspergillosis Sporotrichosis
Подострая/хроническая двусторонняя	Вирус Эпштейна-Барр Цитомегаловирус*	Туберкулез* ВИЧ* Токсоплазмоз* Сифилис*	Бруцеллез* Гистоплазмоз*

[#] — возможно формирование подострой/хронической лимфаденопатии; * — возможна ассоциация с генерализованной лимфаденопатией

речный миелит). Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgA, ПЦР. Гистологические изменения пораженного узла на ранних стадиях неспецифичны, а на поздних — включают выявление гранулем, бактерию можно выявить окраской по Warthin-Starry. Хотя локальная ПЛА при болезни «кошачьей царапины» без системных проявлений проходит самостоятельно, без последствий, большинство экспертов рекомендуют антибиотикотерапию, препарат выбора — азитромицин, 5-дневный курс.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы наиболее часто манифестируют увеличением шейных (в 60 и 90% случаев соответственно) или надключичных лимфоузлов. Для лимфогранулематоза характерно медленное (недели и месяцы) увеличение, тогда как при лимфоме лимфоузлы увеличиваются более быстро (дни и недели). Лимфоузлы плотно-резиновой консистенции, безболезненные, часто размером > 2,5–3 см, в начале болезни не связаны с окружающими тканями, далее становятся фиксированными. Левосторонняя или билатеральная локализация поражения надключичных лимфоузлов характерна для поражения селезенки и параартериальных лимфоузлов, тогда как правосторонняя локализация характерна для поражения средостения. Пик заболеваемости лимфогранулематозом — подростковый возраст (часто > 10 лет, очень редко < 5 лет). В начале болезни общие симптомы могут отсутствовать, только у трети пациентов кроме ПЛА выявляются лихорадка, ночные поты, потеря веса, кожный зуд. Гепато- и спленомегалия появляется на поздних стадиях болезни. В периферической крови персистируют острофазовые

изменения, может увеличиваться уровень лактатдегидрогеназы. Всем пациентам с малейшим подозрением на лимфогранулематоз/лимфому показан максимально расширенный протокол обследования. Подтверждается диагноз гистологическим и иммуно-гистохимическим исследованием ткани лимфоузла, полученного с помощью открытой биопсии (резекции).

Лечебно-диагностический алгоритм при шейной лимфаденопатии

Как указывалось выше, шейные (цервикальные) лимфоузлы у детей увеличиваются вследствие большого спектра инфекционных и неинфекционных этиологических факторов [14, 15]. Большинство случаев ШЛ, особенно острой, двусторонней, затрагивающей верхние группы не вызваны серьезными, угрожающими жизни заболеваниями и проходят самостоятельно [16]. Тем не менее, есть ряд ситуаций, требующих особого внимания и расширенного протокола обследования. Важным принципом дифференциальной диагностики цервикальной ПЛА является разделение ее на острую (развивается в течение нескольких дней) и подострую/хроническую (развивается в течение нескольких недель или месяцев), а также на одно- и двустороннюю (табл. 1). Кроме того, алгоритм действий зависит от выраженности общих и местных симптомов и наличия «признаков тревоги» (рис. 1).

Острая двусторонняя ШЛ с минимальными общими симптомами и отсутствием «признаков тревоги» в большинстве случаев является следствием вирусной инфекции (табл. 1). В этом случае рекомендуется наблюдение с ежедневным измерением размеров лимфоузлов. При их

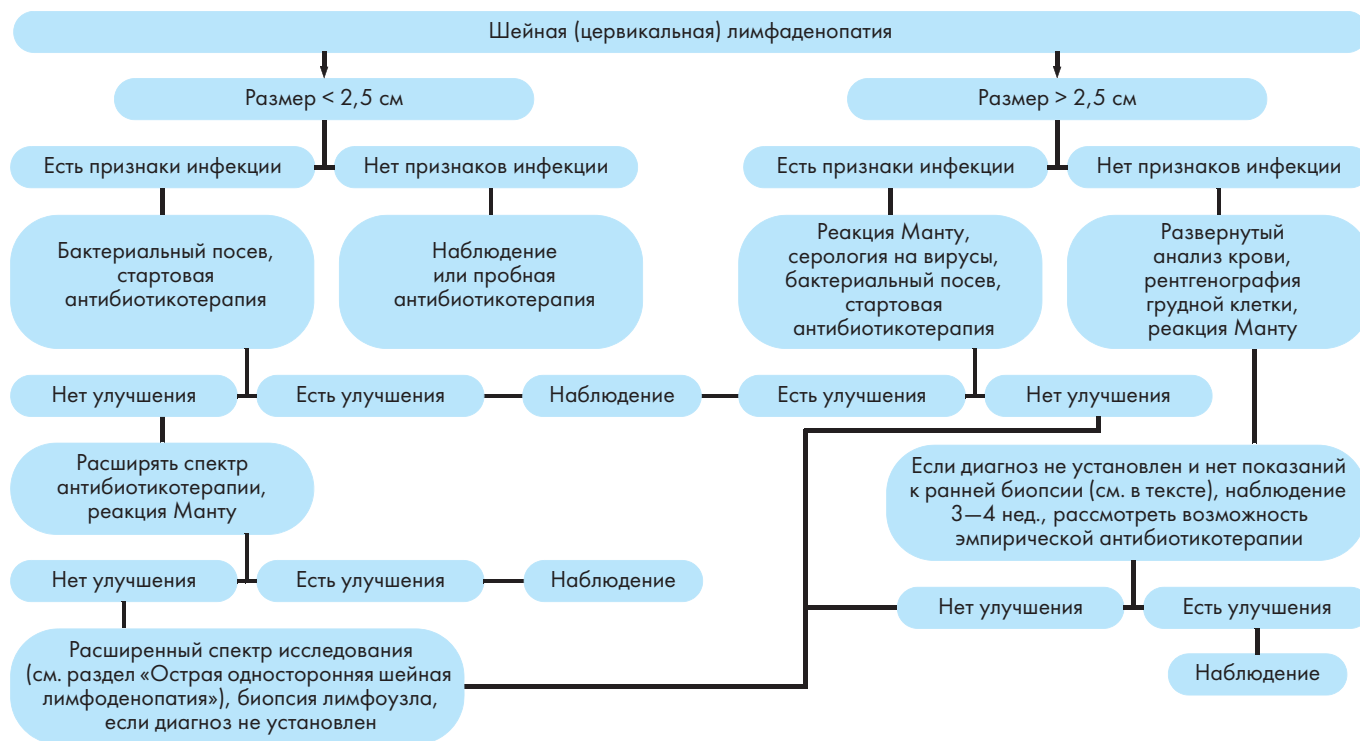


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при шейной лимфаденопатии (по [15] с дополнениями). Примечание: признаки инфекции — острый односторонний характер поражения, плотные, напряженные лимфоузлы, фарингит, патология полости рта, общие и катаральные симптомы; стартовая эмпирическая антибиотикотерапия включает цефалоспорины I поколения или защищенный амоксициллин, расширение спектра проводится с учетом резистентного стафилококка, анаэробов (клиндамицин, ванкомицин), возбудителя болезни «кошачьей царапины» (азитромицин, рифампицин). Бактериологическое исследование включает выявление стрептококка, стафилококка, возбудителей дифтерии, туберкулеза

дальнейшем увеличении, нарастании симптоматики показано описанное ниже дополнительное обследование.

В случае наличия экссудативного фарингита (ангины) необходимо тестирование на наличие β -гемолитического стрептококка группы А. Положительный тест является показанием к 10-дневной терапии амоксициллином. Эмпирическая терапия стрептококкового фарингита может быть предпринята при сочетании таких признаков, как цервикальная лимфаденопатия, фарингит (яркая гиперемия, возможны, но не обязательны, наложения), лихорадка, отсутствие катаральных симптомов.

Острая двусторонняя ШЛ с выраженными общими симптомами, в отсутствие стрептококкового фарингита (либо прогрессирующая /персистирующая более 3–4 недели, либо с наличием «признаков тревоги») требует обязательного проведения расширенного спектра дополнительных исследований:

- рентгенографии грудной клетки, развернутого анализа крови, исследования С-реактивного протеина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, посева крови, проведения кожного туберкулинового теста, серологических тестов на системные вирусные инфекции (ВИЧ, ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр), токсоплазмоз, дополнительных исследований согласно данным анамнеза и осмотра (например, на сифилис, токсоплазмоз, бруцеллез), в неясных случаях — биопсии лимфоузла. Дальнейшее ведение пациента проводится в соответствии с полученными результатами.

Острая односторонняя ШЛ часто является следствием бактериальной инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А, стафилококком либо анаэробными возбудителями при первичном поражении зубов и/или периодонта. Очень веским доводом в пользу бактериальной этиологии и целенаправленного лечения является наличие признаков лимфаденита: плотный напряженный лимфоузел, с гиперемией и гипертермией кожи, возможной флюктуацией. Этот вид ПЛА требует эмпирической или направленной (после проведения пункции с бактериологическим посевом) антибактериальной терапии в течение 10–14 дней. При минимальных общих симптомах препаратами выбора являются пероральные цефалоспорины I генерации (цефалексин, цефадроксил), а в случае неудачи — клиндамицин. При подозрении на анаэробную флору (кариес, периодонтит) препарат выбора — защищенный амоксициллин. При выраженных общих симптомах показано внутривенное введение цефазолина, оксациллина или клиндамицина, в очень тяжелых случаях — с добавлением ванкомицина. Улучшения следует ждать через 48–72 часа, в некоторых случаях требуется хирургический дренаж или пересмотр терапии, учитывая резистентность возбудителя (например, MRSA), роль анаэробов, возбудителя болезни «кошачьей царапины».

Неудачная эмпирическая антибиотикотерапия (сохранение симптоматики, острофазовых изменений крови) тре-

бует ревизии диагноза с прицельным поиском неинфекционных причин, часто здесь показана биопсия. Нужно помнить, что острая односторонняя ПЛА может быть дебютом подострой/хронической, где фигурируют свои этиологические факторы. В сложных диагностических случаях препаратом выбора для эмпирической терапии может быть рифампицин, «прикрывающий» как кокковую флору, так и *Bartonella henselae* (возбудителя болезни «кошачьей царапины»).

Подострая/хроническая односторонняя ШЛ у детей чаще всего обусловлена туберкулезом, нетуберкулезным микобактериозом, болезнью «кошачьей царапины» и токсоплазмозом.

Более редкие случаи могут быть обусловлены:

Болезнью Кавасаки, для которой кроме ПЛА (встречается в 50–75% всех случаев, чаще односторонняя) характерны: лихорадка более 5 дней, двусторонний конъюнктивит без выпота, поражение слизистых полости рта (сухие эритематозные губы, «малиновый язык», энантема), эритема, плотный отек и шелушение кожи ладоней и стоп, полиморфная экзантема. Осложнением является поражение коронарных артерий.

Новообразованием (лимфогранулематозом, лимфомой, нейробластомой, рабдомиосаркомой, раком щитовидной железы).

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) — синдромом, включающим периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит. Указанные симптомы повторяются каждые 2–9 недели со спонтанным разрешением за 4–5 дней. Чаще встречается у детей до 5 лет.

Дорфмана-Розаи (Rosai–Dorfman) синдромом, который начинается односторонним увеличением лимфоузлов с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом, анемией, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией. Далее ПЛА становится генерализованной, заболевание разрешается спонтанно через 6–9 месяцев.

В ряде случаев односторонний характер поражения является промежуточной, временной стадией двусторонней хронической ШЛ, которая может быть обусловлена:

- Новообразованием, например лимфогранулематозом;
- Системными иммуновоспалительными заболеваниями (ювенильным ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, васкулитом, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и т. д.);
- Лекарственной лимфаденопатией (часто противосудорожные препараты: фенитоин, карбамазепин, полный список довольно обширен);
- Саркоидозом;
- Гистиоцитозом.

Таким образом, дифференциальный диагноз при цервикальной лимфаденопатии — ответственная и непростая задача, несмотря на широкую распространенность синдрома в практике педиатра. Все, что требуется врачу в этом случае, — это проявить элементарные навыки физического осмотра, внимательность и тщательность обследо-

вания. В то же время, уже обнаруженное увеличение лимфоузлов требует грамотного, часто мультидисциплинарного подхода, способности к «синдромальному мышлению», оперирования четкими алгоритмами дифференциальной диагностики. Используя эти знания и умения, крайне важно в потоке детей с лимфаденопатией своевременно выявить пациентов, которые требуют дополнительного внимания и диагностических усилий.

Литература:

1. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема // Лечащий врач. — 1998. — № 3. — С. 49–52.
2. Friedmann A.M. Evaluation and management of lymphadenopathy in children // Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics. — 2008. — V. 29. — № 2. — P. 53–60.
3. Самочатова Е.В. Лимфаденопатия и спленомегалия у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. Том 8. Гематология / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, А.Г. Румянцева, С.А. Румянцева. — М.: ИД Медпрактика, 2008. — С. 312–318.
4. Long S.S., Larry K.P., Prober C.G. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases, Revised Reprint, 3rd Edition / Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 2009. — 1618 p.
5. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // The New England journal of medicine. — 2010. — V. 362. — № 21. — P. 1993–2000.
6. Sullivan J. L. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. Доступно по URL <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>.
7. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis / B.Z. Katz et al. // The Journal of pediatrics. — 2010. — V. 157. — № 3. — P. 468–472.
8. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // Adolescent medicine: state of the art reviews. — 2010. — V. 21. — № 2. — P. 251–264.
9. McClain K.L., Fletcher R.H. Approach to the child with peripheral lymphadenopathy. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy>.
10. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях: Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 3. — № 2. — С. 3–9.
11. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006 / H.M. Peto et al. // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2009. — V. 49. — № 9. — P. 1350–1357.
12. Миллер Дж. Туберкулез у детей и подростков. — М.: Медицина, 1984. — 296 с.
13. Mycobacterium avium lymphadenopathy among children, Sweden / J. Thegerstrom et al. // Emerging infectious diseases. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 661–663.
14. Kubba H. A child with cervical lymphadenopathy // Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. — 2006. — V. 31. — № 5. — P. 433–434.
15. Swanson D.S. Diagnostic approach to and initial treatment of cervical lymphadenitis in children. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PEDS/6061>.
16. Umapathy N., De R., Donaldson I. Cervical lymphadenopathy in children // Hospital medicine. — 2003. — V. 64. — № 2. — P. 104–107.