

Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий

А.Л. Меликян

The diagnostic algorithms for non-malignant lymphadenopathies

A.L. Melikyan

SUMMARY

The diagnostic algorithms, protocols of treatment and recommendations for the dynamic follow-up of the patients with lymphadenopathies are presented in this article. The work is based on the long-time experience of National Research Center for Hematology, Moscow.

Keywords:

non-malignant lymphadenopathies, diagnostic algorithms, prebiopsy diagnostics, postbiopsy diagnostics.

Hematology Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: anoblood@mail.ru

Принято в печать: 2 ноября 2009 г.

РЕФЕРАТ

В работе представлены алгоритмы диагностики по обследованию и тактике ведения больных с лимфаденопатиями в виде протоколов и рекомендаций. Они основаны на многолетнем опыте работы ГНЦ РАМН, а также анализе литературы, посвященной алгоритмам диагностики неопухолевых лимфаденопатий.

Ключевые слова

неопухолевые лимфаденопатии, алгоритм диагностики, добиопсийная диагностика, постбиопсийная диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

В практике работы ГНЦ РАМН неопухолевые лимфаденопатии (ЛАП) составляют 30% среди обращений по поводу увеличения лимфоузлов.¹ Этиологические причины, вызывающие неопухолевые ЛАП, чрезвычайно разнообразны. Современные диагностические возможности позволяют установить нозологический диагноз в большинстве случаев. Основными требованиями для установления верного диагноза ЛАП является правильный алгоритм действий, а также тесная кооперация разных специалистов.²⁻⁴

При ретроспективном исследовании у 880 больных с неопухолевыми ЛАП частота выполнения биопсий составила 52%. При этом только у $\frac{1}{3}$ подвергнутых биопсии пациентов с неопухолевыми ЛАП она имела решающее значение в постановке диагноза. В остальных случаях биопсия лишь констатировала отсутствие опухоли, но не устанавливала диагноз. Среди 382 больных, не подвергавшихся биопсии, только у 48 (17%) установленный диагноз был этиологическим. Причины столь низкой диагностической эффективности многочисленны, но очевидно, что диагностика неопухолевых ЛАП подлежит улучшению. Поэтому нами проведено исследование, посвященное обобщению и систематизации данных по диагностике неопухолевых ЛАП, а

также разработке алгоритмов диагностики в виде **рекомендаций**.

Разработка алгоритмов дифференциального диагноза ЛАП, установление правильного этиологического диагноза неопухолевых ЛАП имеет большое значение, т.к. 1) клиническая и морфологическая картина многих неопухолевых заболеваний может иметь черты опухолевого процесса, а верный диагноз зачастую позволяет избежать ошибочной терапии, 2) многие заболевания, особенно специфические инфекции, требуют специализированного медикаментозного лечения, которое при неправильном диагнозе может быть не назначено вовремя.⁴⁻⁶

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности диагностики неопухолевых ЛАП; разработка рекомендаций по обследованию и ведению больных с неопухолевыми ЛАП в онкогематологической практике.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Истории болезни и амбулаторные карты 880 больных ЛАП неопухолевого генеза, обследовавшихся в ГНЦ РАМН с 1998 по 2007 г. В исследование вошли три выборки: 1) пациенты, которым с диагностической целью была проведена биопсия периферических лимфоузлов (457 человек); 2) па-

циенты, которым диагноз был установлен без биопсии (382 человека); 3) пациенты с нелимфоидными объемными образованиями (41 человек). В исследование включали пациентов с биопсией только периферических лимфоузлов — околоушных, шейных, надключичных, подмышечных и паховых. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились в лаборатории патологической анатомии (заведующий — профессор, член-корреспондент РАМН Г.А. Франк).

В анализ включено 457 пациентов с неопухолевой ЛАП, которым была выполнена биопсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, из 457 больных с неопухолевыми ЛАП, у которых было выполнено гистологическое исследование лимфоузлов, комплексная клиническая и гистологическая оценка позволила установить диагноз в 197 (43%) случаях. Анализ этиологической структуры ЛАП у пациентов с доказанными диагнозами показал, что биопсия имела решающее значение в постановке диагноза только в 82 (42%) из 197 случаев. Это пациенты с туберкулезом ($n = 32$), саркоидозом ($n = 19$), с отложениями чужеродных материалов в лимфоузлах — силикон, липиды, меланин ($n = 3$). Биопсия лимфоузлов с целью исключить лимфому выполнена у 21 больного с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, а также у 12 больных с разными кожными заболеваниями. В остальных 115 (58%) случаях диагноз был установлен по комплексу клинико-лабораторных данных. Среди них 35 (17,8%) пациентов имели доказанную вирусную инфекцию, в большинстве случаев вызванную вирусом Эпштейна—Барр (EBV), у 2 больных выявлен СПИД. Доказанные бактериальные инфекции имели 75 (38%) пациентов: у 32 — перенесенная бактериальная инфекция в анамнезе, у 20 — болезнь кошачьих царапин (фелиноз), у 4 — сифилис, у 19 — токсоплазмоз. В 260 (57%) из 457 случаев нозологический диагноз не был установлен. В этих случаях изменения в лимфоузлах трактовались как реактивный лимфаденит или неспецифическая реактивная гиперплазия. Надо отметить, что к гематологу преимущественно обращаются больные, у которых локальные признаки воспаления не выражены (возможно, в результате проведенной антибактериальной терапии) и ЛАП приобретает затяжной характер. По-видимому, этим объясняется преобладание в нашей выборке больных с затяжным течением ЛАП, обусловленным перенесенной инфекцией. Основную сложность в диагностике представляют больные с этиологически неясной ЛАП и клиническими проявлениями персистирующей инфекции (10%). Мы их включили в группу атипичных лимфопролиферативных синдромов.

Постбиопсийная диагностика неопухолевых лимфаденопатий

В случае если в результате проведенной биопсии диагноз остается неясным (прежде всего, это актуально, когда морфологическое исследование не выявило наличия опухоли), необходимо продолжать диагностический поиск. Проанализировав морфологические изменения у больных с установленными и неустановленными диагнозами (457 человек), на основании ведущего гистологического признака нами выделены 8 дифференциально-диагностических групп, которые могут служить отправной точкой для диагностики в сложных случаях. Как показывают наши данные, установить этиологический диагноз в результате гистологического исследования удается нечасто, поскольку морфологические проявления многих процессов сходны. Так, имея сходную картину, гранулематозное воспаление может быть вызвано множеством причин, поэтому логично объединить в группы процессы, обладающие сходной морфологической картиной.

Частота установления нозологического диагноза в зависимости от гистологического варианта представлена в табл. 1.

Выделенные группы не оригинальны и частично соответствуют подразделению, которого придерживаются гистологи.⁷⁻⁹ Сформированные нами группы носят патогенетический характер, приближены к клинике, и каждая из них требует определенных дополнительных исследований для установления нозологического диагноза. Таким образом, сужается диагностический поиск.

Фолликулярная гиперплазия обнаружена у 191 (41%) пациента в лимфоузлах, она отражает преимущественно В-клеточный иммунный ответ. Она выявляется чаще всего, наименее специфична и обусловлена разными инфекциями и аутоиммунными болезнями. У многих больных ЛАП нет никаких других специфических изменений, поэтому эта группа чрезвычайно важна. Наиболее частыми причинами фолликулярной гиперплазии были токсоплазмоз, СПИД, сифилис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Кастлмана плазмоклеточный вариант, другие бактериальные и вирусные инфекции.

Паракортикальная гиперплазия возникает в результате пролиферации клеток в паракортикальной зоне и часто вызывается вирусами, обуславливающими преимущественно Т-клеточный иммунный ответ. Как доминирующий гистологический признак паракортикальная гиперплазия выявлена в лимфоузлах у 35 (7,6%) больных. Этот признак специфичен для вирусных инфекций, а также изменений, сопутствующих разнообразным кожным процессам (дерматопатический лимфаденит). Паракортикальную гиперплазию чаще всего вызывают инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная (CMV) и другие вирусные инфекции, поствакцинальная реакция.

Таблица 1. Частота установления нозологического диагноза в зависимости от гистологического варианта

Гистологический вариант	Число больных (%)	Установленный диагноз, %	Наиболее частые причины
Фолликулярная гиперплазия	191 (41,0)	54	Бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные болезни, СПИД, токсоплазмоз, сифилис
Паракортикальная гиперплазия	35 (7,6)	79	Вирусные инфекции, EBV, цитомегаловирус
Гранулематозный лимфаденит	95 (20,7)	65	Туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз, специфические гранулемы
Гнойно-некротический и гнойный лимфаденит	35 (7,6)	86	Фелиноз, бактериальные, грибковые инфекции
Синусный гистиоцитоз как ведущий признак	40 (8,7)	50	Опухоль
Некроз узла как ведущий признак	22 (4,8)	54	Опухоль, фелиноз
Атрофические изменения	27 (5,9)	—	Диагностический поиск не требуется
Дерматопатические изменения	12 (2,6)	—	Диагностический поиск не требуется

Гранулематозный лимфаденит является следствием продуктивного воспаления, которое вызывается микобактериальными и, по данным литературы, грибковыми инфекциями, а также неинфекционными причинами. Диагностическое значение имеет только гранулематозный лимфаденит как доминирующий признак, выявленный в 95 (20,7%) случаях. Мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и единичные скопления эпителиоидных гистиоцитов не имеют дифференциально-диагностического значения и отражают давность процесса. Гранулематозный лимфаденит обусловлен туберкулезом, саркоидозом и токсоплазмозом, лимфаденитами, вызванными атипичными микобактериями (*Mycobacterium scrofulaceum* и *kansasii*) и грибковыми инфекциями.

Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит выявлены в 35 (7,6%) случаях и отражают гнойное воспаление, вызываемые преимущественно бактериальными агентами, хотя встречаются и при грибковых инфекциях. Наиболее частая причина гранулематозного гнойно-некротического лимфаденита вне связи с инфекцией в регионарной зоне — фелиноз.

Синусный гистиоцитоз (40 пациентов, 8,7%) — один из самых частых признаков в лимфоузлах, удаленных по поводу разных причин. Однако у 50% больных эта картина предшествовала выявлению опухоли. Обнаружение выраженного синусного гистиоцитоза требует дополнительных биопсий и поиска опухоли.

Некроз узла как ведущий признак (22 пациента, 4,8%) выделен в отдельную группу также в связи с тем, что часто предшествует развитию опухоли. При гранулематозных и гнойно-некротических лимфаденитах некроз носит казеозный или гнойный характер соответственно, окружен гранулемами или грануляционной тканью. Речь идет о коагуляционном «сухом» некрозе узла.

Атрофические изменения обнаруживаются в мелких лимфоузлах, удаленных в связи с онкологическим поиском преимущественно у пожилых людей, а также у лиц, перенесших химиотерапию, лучевую терапию, получавших преднизолон. Выявление атрофических изменений не предполагает дополнительных диагностических исследований. Их следует трактовать как финальный диагноз, если нет других оснований, требующих продолжения дифференциально-диагностического поиска. В связи с этим атрофия лимфоузла как ведущий признак должна выноситься в гистологическое заключение.

Дерматопатический лимфаденит имеет характерную морфологическую картину и сопутствует кожным заболеваниям.

Как показывают данные табл. 1, выделенные гистологические группы на самом деле имеют дифференциально-диагностическое значение для постановки нозологического диагноза. Именно они являются основой алгоритма постбиопсийной диагностики неопухолевых ЛАП.

Проведенное исследование позволило выявить несколько частых диагностических проблем. Самая важная из них — игнорирование характера поражения лимфоузла при реактивной гиперплазии. Тот факт, что нозологический диагноз после биопсии лимфоузла устанавливается всего в 43% случаев, свидетельствует об актуальности проблемы. Восемь характерных вариантов поражения лимфоузла могут служить отправной точкой диагностики. Указание гистологом этих вариантов ориентирует клинициста на определенные диагностические исследования. Краткие заключения о том, что в лимфоузле выявлена картина вторичных (неспецифических, реактивных) изменений, полностью лишает клинициста важного диагностического инструмента.

Во многих случаях причиной диагностических ошибок стало недостаточное обследование больных перед биопсией. ВИЧ-инфекция всегда должна быть исключена до биопсии. Биопсия лимфоузла при инфекционном мононуклеозе и при других острых вирусных инфекциях нецелесообразна, т.к. может привести к ошибочной диагностике опухоли. Наше исследование показывает, что СПИД, инфекционный мононуклеоз, фелиноз, токсоплазмоз, сифилис необходимо исключить серологическими методами до биопсии. Перечисленные инфекции, а также вирусные гепатиты нередко вызывают мононуклеозоподобный синдром.¹⁰ Поэтому важны целенаправленный поиск атипичных мононуклеаров в мазке периферической крови и определение Т-клеточной кло-нальности.

Нередкой проблемой является неверный выбор лимфоузла. Биопсии подлежат наиболее измененные лимфоузлы, а не наиболее удобные для хирургического удаления. Мы обладаем данными у 40 больных (они не включены в общее число пациентов), у которых реактивные изменения предшествовали выявлению лимфатических опухолей. У 19 больных оказалась лимфома Ходжкина, у 21 — неходжкинские лимфомы.

Нецелесообразно биопсировать паховые лимфоузлы при наличии увеличенных надключичных, шейных или подмышечных.

Приходится сталкиваться со случаями (12 больных) назначения химиотерапии по поводу предполагаемой лимфомы, тогда как на самом деле изменения в лимфоузле носят реактивный характер. Эти ошибки нередко связаны с плохим качеством гистологических препаратов и невозможностью выполнения иммуногистохимического исследования.

Наконец, объективная трудность состоит в существовании истинных сложных случаев, которые мы выделили в группе атипичных лимфопролиферативных синдромов.

ПАЦИЕНТЫ С НЕОПУХОЛЕВЫМИ ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ, У КОТОРЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ УСТАНОВЛЕН БЕЗ БИОПСИИ

Выборка больных, у которых гистологическое исследование лимфоузлов не проводилось, включала 382 пациента, 248 (65%) из них имели локальную ЛАП, а 134 (35%) — генерализованную. Соотношение пациентов с локальной и генерализованной ЛАП 1,8:1; 75% больных в обеих группах были в возрасте от 20 до 45 лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:2.

Автором данной статьи¹ было показано, что спектры этиологической структуры при локальной и генерализованной ЛАП радикально отличаются. Если при локальной ЛАП соотношение опухоль/неопухоль составляет 1:1 (48 и 52% соответственно), то при генерализованной ЛАП 90% больных имели опухоль и только 10% — неопухолевую ЛАП.

Клинические особенности у пациентов с локальной лимфаденопатией

Помимо пациентов с увеличением одного или нескольких лимфоузлов в одной зоне в эту группу вошли больные с увеличением лимфоузлов в нескольких зонах при наличии воспалительного процесса в области, для которой эти лимфоузлы являются регионарными (регионарная ЛАП). Распределение локализаций лимфоузлов представлено в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в группе больных с локальными ЛАП ведущей локализацией является область шеи и головы (72%), причем 20% пациентов имели сочетанное вовлечение нескольких групп лимфоузлов головы и шеи (регионарная ЛАП).

У больных с локальной ЛАП в области головы и шеи диагноз удалось установить в 67% (117 больных) случаев (табл. 3).

В этой выборке особого внимания заслуживает группа больных с затяжной ЛАП головы и шеи. Мы считали ЛАП затяжной, если увеличение лимфоузлов сохранялось в течение 2 мес. Такой срок предлагается нами, исходя из анализа этиологических причин ЛАП в зависимости от давности. У пациентов с давностью ЛАП менее 2 мес. преобладают острые инфекционные заболевания, чаще вирусного генеза.

Затяжная ЛАП (более 2 мес.) в области головы и шеи была констатирована у 42 больных. У большинства этих пациентов речь шла о рецидивирующих заболеваниях полости рта и носоглотки, нередко провоцируемых острыми респираторными вирусными инфекциями. Хронические, многократно рецидивирующие воспалительные процессы верхних дыхательных путей, такие как тонзиллит, фарингит, хронические воспалительные процессы в полости рта и, по-видимому, аллергические заболевания могут приводить к стойкому увеличению лимфоузлов. Как правило, размер таких лимфоузлов не превышает 1,0–1,5 см, их увеличение обусловлено не столько воспалительной инфильтрацией, сколько склерозированием после многочисленных эпизодов воспаления. 25 больных отнесено к близкой к этой категории группе «последствия перенесенной инфекции» или **остаточной ЛАП** после перенесенной инфекции. Такую ситуацию мы констатировали при наличии в анамнезе выраженного инфекционно-воспалительного процесса, сопровождавшегося острым лимфаденитом. Инфекция была купирована, но в течение длительного времени сохранялись увеличенные лимфоузлы, что, возможно, связано

со склерозированием. Отличие хронического лимфаденита от «последствий перенесенной инфекции» состоит в том, что у больных во втором случае нет хронического воспалительного процесса в регионарной зоне.

Наконец, у 17 пациентов мы сочли **ЛАП незначимой**. К этой группе отнесены больные с локальной ЛАП, у которых размер лимфоузлов не превышал 1 см и не было никаких указаний на очаг инфекции в регионарной зоне. Незначимая ЛАП, по-видимому, также связана с инфекциями в регионарной зоне, но развивается по особому механизму и обусловлена персистенцией инфекции, которая не вызывает локальных клинических проявлений, но стимулирует иммунный ответ, выражающийся в увеличении регионарных лимфоузлов.

16 больных с увеличенными лимфоузлами в области головы и шеи отказались от обследования. Диагноз у них не установлен.

Локальное увеличение надключичных лимфоузлов у 3 больных было обусловлено туберкулезом в 2 случаях, фелинозом — в одном. Увеличение подмышечных лимфоузлов было выявлено у 35 (14%) больных. Из них у 5 имелись инфекции мягких тканей руки, у 4 — мастит, у 3 — мастопатия, у 6 — дерматит, у 8 — фелиноз. У 9 больных ЛАП расценена как незначимая.

Из 30 (12%) пациентов с увеличением паховых лимфоузлов у 16 были выявлены урогенитальные инфекции, включая герпес, трихомониаз, хламидиоз. У 2 пациенток имелись воспалительные процессы в малом тазу, 1 — страдала лимфостозом с увеличением паховых лимфоузлов, 1 пациент имел паховую лимфогранулему. У 10 пациентов диагностирована остаточная ЛАП после перенесенной урогенитальной инфекции.

Специфические инфекции (EBV-инфекция, CMV-инфекция, фелиноз, токсоплазмоз, туберкулез) выявлены у 22% от общего числа больных с локальными ЛАП. Диагноз туберкулезного лимфаденита у 6 больных установлен без биопсии локально пораженных периферических лимфоузлов по анамнестическим, рентгенологическим данным грудной клетки, а также по выявлению антител к микобактериям, указывающим на рецидив заболевания.

Клинические особенности у больных с генерализованной лимфаденопатией

Генерализованная ЛАП была констатирована у 134 (35%) больных. Этим пациентов подразделили на две группы по давности процесса с непродолжительной (< 2 мес.) и затяжной (> 2 мес.) генерализованной ЛАП. Границу между непродолжительной и затяжной ЛАП установили опытным путем в настоящем исследовании на основании того, что спектр этиологических причин ЛАП в зависимости от срока различался.

Непродолжительная генерализованная лимфаденопатия

В эту группу включен 51 больной. Средний возраст больных составил 19 лет (от 15 до 34 лет), 40 пациентов (77%) были в возрасте от 15 до 22 лет.

У 18 больных клиническая картина соответствовала типичному мононуклеозоподобному синдрому: ЛАП, лимфоцитоз в периферической крови с появлением атипичных мононуклеаров, лихорадка, фарингит, увеличение селезенки. У 17 из 18 больных по серологическим данным была доказана EBV-инфекция (антитела к раннему антигену и антитела класса IgM к капсидному антигену при отсутствии антител к ядерному антигену). ЛАП в этой группе сохранялась до 2 мес. По истечении этого срока у некоторых пациентов лимфоузлы могли

Таблица 2. Распределение по локализации лимфоузлов у пациентов с локальной лимфаденопатией

Локализация лимфоузлов	Число пациентов	
	абс.	%
Только шейные (передняя и задняя группы)	76	30,5
Только подчелюстные	40	16,0
Только околоушные	12	4,8
Шейные и подключичные	38	15,5
Регионарная ЛАП: шейные ± подчелюстные ± околоушные ± надключичные	13	5,3
Надключичные	3	1,2
Подмышечные	35	14,0
Паховые	30	12,0
Локтевой	1	0,4
Всего...	248	100,0

Таблица 3. Этиологическая структура заболеваний у пациентов с увеличением лимфоузлов в области головы и шеи

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Тонзиллит, фарингит	33	19,0
Стоматологическая патология	19	10,8
Мононуклеозоподобный синдром	28	16,0
Острая вирусная инфекция/краснуха	6	3,4
Фелиноз	7	4,0
Токсоплазмоз	7	4,0
Гайморит, отит, мастоидит, абсцесс шеи	10	5,7
Туберкулез	4	2,3
Незначимая ЛАП	17	9,7
Остаточная ЛАП после перенесенной инфекции	25	14
Паротит, синдром Шегрена	3	1,7
Не установлен	16	9,0
Всего...	175	100,0

пальпироваться, но наблюдалось значительное сокращение их размеров.

У 19 больных были диагностированы другие вирусные инфекции (у 13 — острая герпетическая инфекция, у 4 — гепатит С, у 2 — опоясывающий лишай). Кроме того, в этой группе было 4 случая фелиноза, 3 — токсоплазмоза и 2 — вторичного сифилиса. У всех этих больных диагноз был подтвержден серологическими исследованиями.

У 5 больных, направленных на консультацию в ГНЦ РАМН по поводу увеличенных лимфоузлов, диагноз установлен не был. Продолжительность ЛАП у этих 5 пациентов — не менее 1 мес., увеличение лимфоузлов было случайной находкой, размер лимфоузлов не превышал 1 см.

Суммарные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Этиологическая структура у пациентов с генерализованной лимфаденопатией с продолжительностью менее 2 мес.

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Острая вирусная инфекция	19	37
Инфекционный мононуклеоз	18	35
Токсоплазмоз	3	6
Фелиноз	4	8
Сифилис вторичный	2	4
Диагноз не установлен	5	10
Всего...	51	100

Как видно из табл. 4, непродолжительная генерализованная ЛАП в 90% случаев вызвана инфекционными заболеваниями.

Затяжная генерализованная лимфаденопатия

Затяжная генерализованная ЛАП была констатирована у 83 больных. Средний возраст 29 (от 14 до 78) лет. Продолжительность ЛАП в этой группе колебалась от 3 мес. до 13 лет. Данные о пациентах представлены в табл. 5.

Таблица 5. Этиологическая структура случаев затяжной генерализованной лимфаденопатии

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
Генерализованная ЛАП, диагноз не установлен	26	31,3
Состояние после перенесенной инфекции	10	12,0
Инфекция на фоне конституциональной ЛАП	7	8,4
ЛАП на фоне кожных высыпаний	10	12,0
Смешанная инфекция	7	8,4
ЛАП на фоне аутоиммунных заболеваний	5	6,0
ЛАП на фоне гепатита С, В + С (n = 1)	4	5,0
Туберкулез	3	3,6
Хламидиоз	2	2,4
Сифилис вторичный	2	2,4
Токсоплазмоз	2	2,4
СМV-инфекция	2	2,4
ВИЧ-инфекция	1	1,2
Фелиноз	2	2,4
Всего...	83	100,0

Самую большую группу в этой категории составляют 26 (31,3%) больных, у которых при первичном обследовании диагноз установить не удалось. Все они имели микролиаденопатию. Устанавливая длительность ЛАП, следует ориентироваться на анамнез пациента. По-видимому, в части случаев могла иметь место переоценка больными давности ЛАП, особенно в случаях, когда она была быстро купирована на фоне

антибактериальной терапии. Например, у 5 пациентов ЛАП была выявлена случайно при обследовании по поводу железодефицитной анемии и ей не было найдено никаких объяснений. Размер лимфоузлов в доступных пальпации областях у этих больных не превышал 1 см, а чаще они были не более 0,5 см.

У 13 (15,6%) пациентов были диагностированы специфические инфекции: у 3 — туберкулез, у 2 — хламидиоз, у 2 — вторичный сифилис, у 2 — токсоплазмоз, у 2 — фелиноз, у 1 — СМV-инфекция и у 1 — ВИЧ-инфекция.

Таким образом, суммарно в группе больных с генерализованной ЛАП, не подвергавшихся биопсии, диагноз не был установлен в 23% случаев (31 из 134 пациентов). Специфические инфекции отмечены у 63 (47%) больных. В группе больных с генерализованной ЛАП у 5 пациентов (4%) в среднем через 5 мес. (от 3 до 12 мес.) после выжидательного срока выявлена лимфоидная опухоль по данным гистологического исследования лимфоузла (у 4 больных старше 45 лет диагностирована фолликулярная лимфома, у 1 больной 22 лет — анаплазированная Т-клеточная лимфома). Надо отметить, что в подавляющем большинстве лимфатические опухоли исходно носят генерализованный характер. В связи с этим выжидательная тактика должна быть целенаправленной. Иными словами, выжидая, необходимо искать косвенные признаки опухоли: повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение СОЭ, размеров лимфоузлов.

Причины невыполнения биопсии

Причины невыполнения биопсии в настоящем исследовании следующие:

- нозологический диагноз был установлен без биопсии (147 пациентов, 38,5%);
- имелась четкая ассоциация с инфекцией, хотя возбудитель установлен не был (169 пациентов, 44%);
- вероятность опухолевого процесса была крайне мала — констатирована незначимая ЛАП (40 пациентов, 10,5%);
- отказ больного от обследования (16 пациентов, 4%);
- отказ больного от биопсии (10 пациентов, 2,5%).

НЕЛИМФОИДНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ В ШЕЙНОЙ И ПОДМЫШЕЧНОЙ ОБЛАСТЯХ

В нашей выборке у 41 (4,6%) из 880 пациентов были констатированы нелимфоидные объемные образования в шейной и подмышечной областях.

Наиболее частой причиной объемных образований в области шеи кроме увеличенных лимфоузлов были боковые кисты шеи. Мы располагаем наблюдением за 25 больными с различными кистозными образованиями в области шеи. Среди них 10 мужчин и 15 женщин, средний возраст 29 лет (от 16 до 71 года). Из 25 больных у 21 имелись боковые брахиогенные кисты шеи. Из оставшихся 4 пациентов у 1 больной была срединная киста шеи, у 1 — киста в надключичной области, окруженная лимфоузлами (по данным УЗИ), у 1 — киста в области шеи образовалась на месте межмышечной гематомы, возникшей после неудачного удаления зуба. Наконец, у 1 пациента были обнаружены казуистически редкие кисты в области затылочных бугров. Кистозный характер образований в этих местах, где нередко имеется избыток жировой ткани, неверно принимаемый за лимфоузлы, был доказан по данным УЗИ.

У пациентов с боковыми брахиогенными кистами локализация была типичная — внутренняя поверхность кивательной мышцы, верхняя треть, с переходом в подчелюстную область. У 23 из 25 больных направительный диагноз был ошибоч-

ным (лимфаденит, подозрение на опухоль). Это связано, на наш взгляд, с двумя причинами. Первая причина состоит в нередком сочетании первично выявленной кисты с другими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой зоны. У 8 больных была диагностирована нагноившаяся киста, причем у всех именно нагноение кисты привело к ее первичному выявлению.

Вторая причина состоит в том, что кисты нередко дебутируют не как солитарные образования. У 9 из 25 больных вокруг кисты были выявлены увеличенные лимфоузлы по данным УЗИ. Поэтому несолитарный характер объемного образования типичной локализации не исключает кисты. Увеличенные лимфоузлы могут выявляться с одноименной или противоположной стороны.

Таким образом, несолитарность объемного образования и наличие одновременно других воспалительных заболеваний в регионарной зоне приводят к нередкой ошибочной диагностике лимфаденита. Зачастую этим больным назначается с диагностической целью биопсия предполагаемого увеличенного лимфоузла. Биопсия была выполнена 7 из 25 больных. Мы считаем такую тактику неверной. Удаление кисты представляет собой отдельную операцию, существенно отличающуюся от биопсии лимфоузла.¹¹ Рецидивы, безусловно, возможны и при правильном проведении операции, однако вероятность рецидива при этом существенно ниже.

ДРУГИЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

У 7 пациентов за лимфоузлы были приняты различные заболевания слюнных желез. Из них было 5 случаев сиалоаденита и 2 — плеоморфной аденомы слюнной железы. Биопсия была выполнена у всех больных, что позволило установить правильный диагноз.

У 3 пациентов с направительным диагнозом «увеличение лимфоузлов в надключичной области» был диагностирован меганофиз (увеличение поперечного отростка VII шейного позвонка).

У 2 женщин за увеличенные лимфоузлы были приняты добавочные долики молочной железы. У 2 пациенток 53 лет с направительным диагнозом «лимфаденит» выявлена извитость правой общей сонной артерии. В обоих случаях в правой надключичной области располагалось образование размером 2 × 3 см. Обращала на себя внимание пульсация этого образования, что заставило прибегнуть к УЗИ, при котором были выявлены расширение и извитость сонной артерии.

У одного больного биопсия надключичного образования показала картину невриномы. Наконец, у одного пациента с направительным диагнозом «лимфогранулематоз» на основании характерной клинической картины был диагностирован подвывих головки плечевого сустава.

Частота выявления нелимфоидных объемных образований в нашей выборке составила 4,6% от общего числа больных в данном исследовании. Эта цифра дает представление о частоте выявления нелимфоидных образований в гематологической практике. Из них чаще всего встречаются кистозные образования шейной области. В специализированных стационарах врожденные кисты и свищи лица и шеи обнаруживают у 2—2,3% больных, или в 5% всех новообразований лица и челюстей.^{11,12} Несмотря на однотипность клинических проявлений эмбриональных кист и свищей лица и шеи, относительно постоянную их локализацию и топографическую анатомию, ошибки в диагностике составляют от 20 до 63%.^{13,14} Сходные данные получены и нами. У 11 (68%) из 25 больных первоначально ошибочно был установлен диагноз «лимфаденит» или «лимфома».

Основное последствие неверной диагностики кисты состоит в том, что, планируя операцию, хирург готовится к биопсии лимфоузла, а не к удалению кисты. Лимфаденэктомия и кистэктомия — технически разные операции. Неверное проведение операции приводит к рецидивам кисты.

В диагностике боковой кисты шеи имеет значение типичная локализация (внутренняя поверхность кивательной мышцы, средняя треть с одной стороны), УЗИ, демонстрирующее жидкостный характер образования, и пункция. В практическом здравоохранении принципиальное значение имеет УЗИ. У направленных в ГНЦ пациентов перед биопсией УЗИ шейной области сделано не было.

В сложных случаях можно прибегнуть к пункции. Пункция сопряжена с риском, если образование имеет сосудистый характер. Нецелесообразно удалять все содержимое кисты, особенно при гнойном характере экссудата. Нагноение кисты является показанием к срочной хирургической операции. Если большая часть экссудата удалена, киста спадается, что существенно затрудняет хирургическую операцию. Интересно, что только у двух из наших больных посев содержимого кисты после пункции дал результат. У большинства пациентов выявить возбудителя не удалось.

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

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФАДЕНОПАТИЯМИ

Алгоритм добиопсийной диагностики при локальной и регионарной лимфаденопатии

Локальная ЛАП может быть констатирована только после всестороннего осмотра больного. Даже если, по мнению пациента, проблема носит локальный характер, необходимо обязательно осмотреть все группы лимфоузлов.

Диагностический процесс следует разделить на три этапа: **первичный осмотр, обследование и ревизия полученных данных.**

1 этап: первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее.

- Есть ли клиника острого инфекционного заболевания?**
 - Оценить локальные признаки воспаления. Нет ли очага в зоне дренирования лимфоузла, в т.ч.:**
 - локальные инфекционные процессы — стоматогенные, ЛОР-патология, воспалительные изменения глаз (окулогландулярный синдром);
 - высыпания на коже;
 - опухоли;
 - укусы, царапины;
 - имплантат;
 - недавние операции.
 - Необходимо убедиться, что локальное образование является лимфоузлом.** В шейной области за лимфоузлы часто принимаются боковые и срединные кисты шеи, заболевания слюнных желез, извитость и аневризмы сонных артерий, последствия перенесенного миозита или травматического повреждения грудноключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части, меганофиз VII шейного позвонка. В заднешейной области за лимфоузлы может быть принято уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров.
- В подмышечной области за лимфоузлы часто принимается добавочная доляка молочной железы, гидраде-

нит и привычный вывих плечевого сустава. Добавочная доля молочной железы характеризуется наличием связи увеличения размеров и болезненности образования с менструальным циклом. Такие случаи диагностируются с помощью УЗИ.

4. **Оценить вероятность опухоли.** При веских подозрениях на опухоль необходима биопсия.
5. **Оценить другие клинические признаки** (см. табл. 1). Если после осмотра диагноз предположителен, могут потребоваться специфические исследования. Необходимо помнить, что у одного больного может быть сочетание двух заболеваний. Кроме того, у многих пациентов с опухолями поводом для обращения к врачу является именно инфекционное заболевание. В табл. 6 приводятся основные клинические признаки заболеваний, сопровождающихся ЛАП.

II этап: обследование

План обследования больных зависит от предположений, возникших после осмотра. Ряд общеклинических методов обследования должен быть назначен всем пациентам. Эти исследования отнесены в группу **облигатных** методов. Если на этапе первичного осмотра либо при анализе результатов облигатных методов возникает диагностическая гипотеза, необходимо назначать дополнительные, **факультативные** методы обследования (табл. 7).

III этап: ревизия данных

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

Основные эпидемиологические данные, способные подсказать направление диагностического поиска, перечислены в табл. 8.

Алгоритм добиопсийной диагностики при генерализованной лимфаденопатии

Генерализованной ЛАП называется увеличение лимфоузлов в двух и более непересекающихся зонах. Генерализованная ЛАП у взрослых является предметом детального исследования. Воздержаться от развернутого обследования допу-

Таблица 6. Значение клинических признаков при лимфаденопатии

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	Инфекционный мононуклеоз, лимфатические опухоли, острые и хронические лейкозы, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический гепатит с системными проявлениями
Кожные проявления	Инфекционный мононуклеоз, CMV-инфекция, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, лимфатические опухоли, сывороточная болезнь, риккетсиозы, боррелиоз, чума, туляремия и другие инфекции, ВИЧ-инфекция, сифилис, лейшманиоз
Увеит, хориоретинит, конъюнктивит	Саркоидоз, токсоплазмоз, фелиноз, 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

Таблица 7. Методы обследования больных с лимфаденопатией

Облигатные
Общий анализ крови, общий анализ мочи ВИЧ, сифилис, гепатиты Рентген или КТ грудной клетки УЗИ органов брюшной полости
Факультативные
Исследования на герпесвирусы: CMV, EBV, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов и др. Серологическая диагностика токсоплазмоза, фелиноза, бруцеллеза, риккетсиоза, боррелиоза и других инфекционных заболеваний Биохимия крови (белки, ферменты, билирубин, холестерин, ревматоидные пробы) Проба Манту, количественный иммуноферментный анализ на противотуберкулезные антитела Специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита Биопсия лимфоузла и/или экстранодального очага поражения с гистологическим, цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованиями УЗИ лимфоузлов с доплерографией Направление на консультацию к специалисту

Таблица 8. Эпидемиологические данные, важные в диагностике лимфаденопатий

Причина	Заболевания
Контакт с кошкой	Фелиноз, токсоплазмоз
Употребление мяса, подвергнутого недостаточной термической обработке	Токсоплазмоз, бруцеллез
Контакт с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез	Туберкулез
Употребление молока, сыра	Бруцеллез
Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия	CMV-инфекция, ВИЧ-инфекция, гепатиты
Беспорядочные половые связи, гомосексуализм	ВИЧ-инфекция, сифилис, герпесвирусная инфекция, CMV-инфекция, гепатит В
Наркомания	ВИЧ-инфекция, сепсис и эндокардит, гепатит В
Эпилепсия	ЛАП на фоне длительного приема фенитоина, карбамазепина
Профессиональные вредности	
Ювелирное дело	Саркоидоз
Работа в мясомолочной промышленности, ветеринария	Бруцеллез, токсоплазмоз
Охота, лесное дело, выделка шкур, работа с грызунами	Туляремия
Рыбная ловля, работа на скотобойнях	Эризипеллоид
Садовое дело, торговля цветами	Споротрихоз
Укус клеща	Клещевые риккетсиозы, болезнь Лайма (боррелиоз), туляремия
Работа с минералами, почвой	Нокардиоз
Купание в водоемах тропических стран, бассейнах	Атипичные микобактериозы (гранулема купальщиков)

стимо в случаях явной инфекционной природы заболевания (ОРЗ, краснуха). В диагностике этого синдрома большое значение имеют другие клинические признаки и данные обследования.

Поиск диагноза на I этапе у больных с локальной и генерализованной ЛАП различен. II (обследование) и III этапы (ревизия данных) одинаковы.

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

Остаточная, незначимая, конституциональная лимфаденопатия

Остаточную ЛАП констатируют, если в анамнезе имеется четкий эпизод инфекции. Она может быть как локальной,

так и генерализованной, бывает обусловлена медленным угасанием иммунного ответа, персистенцией возбудителя, склерозированием лимфоузла.

Незначимая ЛАП в отличие от остаточной констатируется только после обследования. Она связана с инфекцией, но в отличие от остаточной, в анамнезе нет документированного эпизода инфекции. Речь идет об увеличении подчелюстных и паховых лимфоузлов, которое связано с близостью к «входным воротам» инфекций, как правило протекающих субклинически. Пациенты с незначимой ЛАП подлежат наблюдению.

Конституциональная ЛАП. Встречается у детей. У взрослых это казуистическая редкость, наблюдается преимущественно у худых лиц и характеризуется значительной давностью ЛАП («сколько помню, всегда были увеличены лимфоузлы»).

Синдромы, важные в дифференциальном диагнозе лимфаденопатий

Характерные клинические синдромы могут помочь клиницисту установить причину ЛАП.

Мононуклеозоподобный синдром. Мононуклеозоподобный синдром характеризуется ЛАП, утомляемостью, слабостью, лихорадкой и появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови. Классическим возбудителем инфекционного мононуклеоза является EBV. Однако этот синдром может быть вызван CMV, ВИЧ, токсоплазмой, а также вирусами гепатитов В и С.

Первичный очаг и регионарный лимфаденит. Синдром характеризуется наличием кожного очага и регионарным увеличением лимфоузлов. В этот синдром попадает большинство случаев локальных ЛАП, поскольку первичным очагом может быть любая локальная инфекция. Особую группу составляют риккетсиозы, передаваемые с укусами клещей семейства иксодовых. Все риккетсиозы имеют сходную клинику. Инкубационный период составляет чаще всего от 2 до 7 дней, клиническая картина характеризуется лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью, продолжительность заболевания — не более 2 нед. Во многих случаях наблюдается регионарный лимфаденит. В диагностике этих заболеваний имеет значение географический регион. При риккетсиозах комплекс первичного очага (первичный аффект), регионарного лимфаденита и (иногда) лимфангиита носит название первичного комплекса. Под первичным комплексом понимается локальный специфический дерматит в месте присасывания клеща — участок инфильтрации с гиперемией 5–30 мм, часто эволюционирующий в язву.

Бубоны. Под бубонами понимают значительное увеличение лимфоузлов, которое сопровождается их нагноением и распадом. Классическая причина — чума. К этой же категории относятся туляремия, содоку (болезнь укуса крысы), фелиноз. В зарубежной литературе для обозначения бубонных поражений используется термин ульцерогландулярный синдром.

Окулогландулярный синдром (офтальмогландулярный синдром). Определяется как конъюнктивит и увеличение переднеушных лимфоузлов. Чаще всего он обусловлен вирусным кератоконъюнктивитом. Этот синдром может быть манифестацией фелиноза, когда внедрение возбудителя происходит через конъюнктиву, или туляремией. В литературе окулогландулярный синдром нередко называется синдромом Парино. Синдром Парино относится ко всем случаям конъюнктивита и увеличения переднеушных лимфоузлов, включая бартоinelлез, грибковые заболевания, в частности параконцидиозидоз.

Язва половых органов + паховый лимфаденит. Этот синдром может быть обусловлен следующими заболеваниями:

- генитальный герпес;
- сифилис;
- мягкий шанкр;
- венерическая лимфогранулема;
- травмированные остроконечные кондиломы.

Персистирующая генерализованная ЛАП. Увеличение лимфоузлов как минимум в двух областях, кроме паховой, сохраняющееся в течение 3 мес., определяется как персистирующая генерализованная ЛАП — одно из самых частых проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции. Генерализованная ЛАП у больных СПИДом может быть вызвана не только ВИЧ, но и герпесвирусом 8-го типа, CMV-инфекцией, токсоплазмой, микобактериями, криптококками, трепонемами и, наконец, лимфомой.

Алгоритм постбиопсийной диагностики неопухолевых лимфаденопатий

Показания к биопсии

Основные показания к биопсии следующие:

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

Нельзя назвать размер лимфоузла, который обязательно подлежит биопсии. Тем не менее у взрослых размер лимфоузла более 3 см вне связи с инфекцией должен рассматриваться как потенциальное показание к биопсии.

Выбор лимфоузла для биопсии

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

- 1) для биопсии выбирают самый крупный, наиболее измененный и недавно увеличившийся лимфоузел;
- 2) физикальные характеристики лимфоузла имеют большее значение, чем локализация. При наличии нескольких конкурирующих лимфоузлов в разных зонах порядок выбора по информативности: надключичный — шейный — подмышечный — паховый;
- 3) как правило, не биопсируют ретромандибулярные и паховые лимфоузлы до 3 см в диаметре;
- 4) не следует биопсировать маленькие лимфоузлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях предпочтительнее парциальная резекция опухоли.

Организация процесса биопсии

Перед выполнением биопсии необходимо сформулировать наиболее ожидаемые результаты, поскольку от этого зависит, куда направить материал. Идеальным способом сохранения ткани лимфоузла для дальнейших исследований является глубокая заморозка ткани. Во многих случаях одного морфологического исследования недостаточно. Кроме него материалы, полученные при биопсии, могут быть исследованы:

- микробиологически (посевы на среды, культуру ткани и пр.);
- специфическими микробиологическими методами (например, при подозрении на туберкулезную этиологию процесса может быть проведена окраска мазков-отпечатков по Цилю—Нильсену);

- ПЦР на разнообразные инфекционные агенты (герпесвирусы, Bartonella, микобактерии, токсоплазмы и пр.).

Пункция лимфоузла

Может использоваться исключительно как ориентировочный метод диагностики в онкологической практике. Если вопрос касается первичной диагностики, следует выполнять биопсию. Обязательно проводить наряду с гистологическим также цитологическое исследование отпечатка биоптата.

Показания к пункции лимфоузла

Показания к пункции лимфоузла следующие:

- солитарное увеличение лимфоузла без образования конгломератов (метастатическое поражение лимфоузлов, как правило, не сопровождается образованием конгломератов) при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс;
- жидкостный характер образования по ультразвуковым данным.

Схематическое изображение постбиопсийного алгоритма представлено на рис. 1.

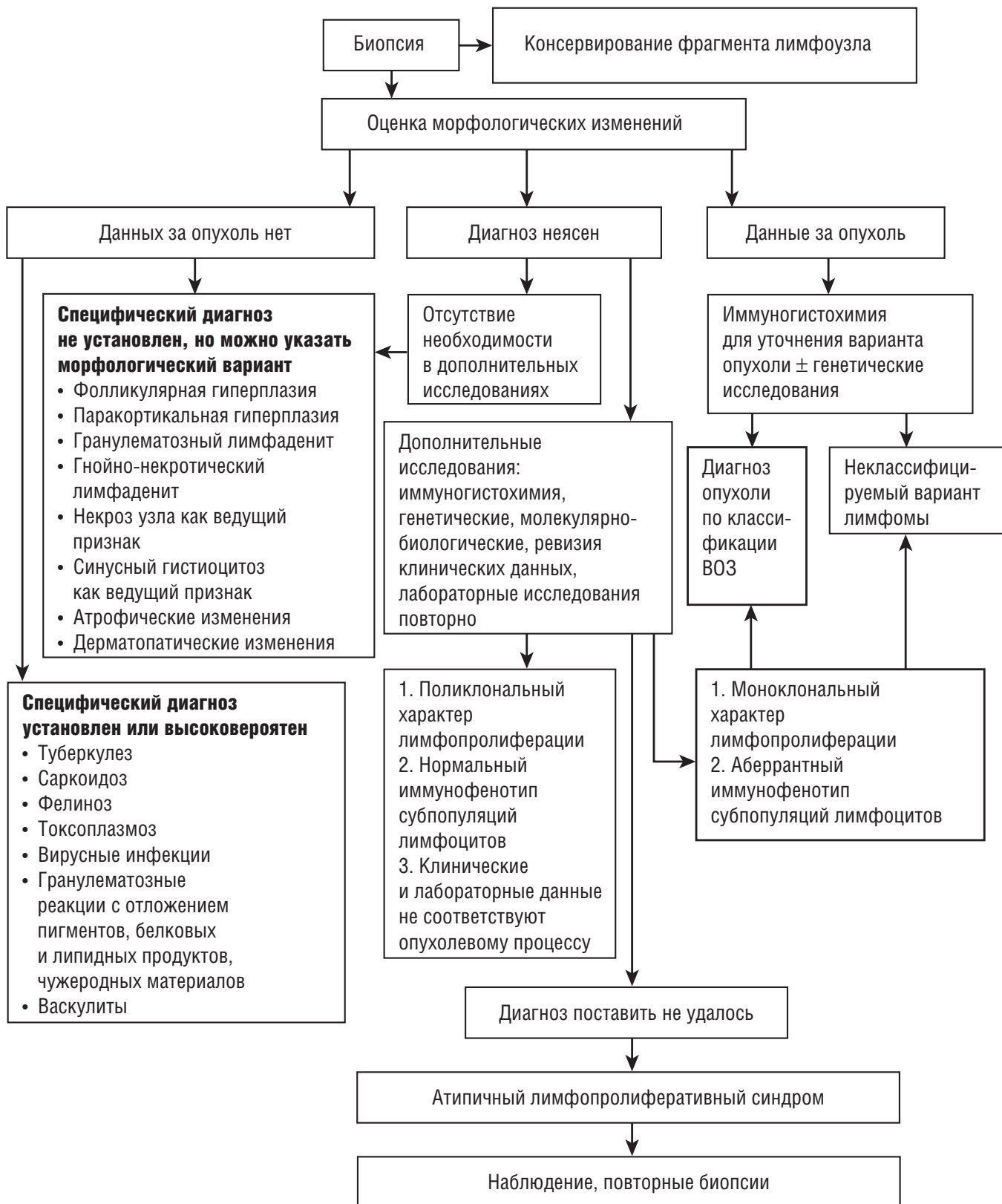


Рис. 1. Алгоритм постбиопсийной диагностики лимфаденопатий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение лимфоузлов — симптом, вызывающий серьезные опасения и тревогу у большинства больных. Нам кажется уместным объяснять пациентам возможные причины ЛАП, ход диагностического поиска. Решение о временном отказе от биопсии обычно вызывает много вопросов. Необходимо объяснять пациентам, почему мы придерживаемся выжидательной тактики. Однако, воздерживаясь от биопсии, следует продолжать активное наблюдение, поскольку при многих вариантах лимфом лимфоузлы могут временно уменьшаться в размере.

Частота установления этиологического диагноза при неопухолевой ЛАП не может быть равна 100 %, поскольку это требует неоправданно обширных исследований при незначимой клинической ситуации. Учет характера изменений в лимфоузлах и указание в заключении доминирующего гистологического признака могут повысить диагностическую эффективность, поскольку биопсия не является конечным этапом диагностического поиска при неопухолевых ЛАП. Важный фактор, позволяющий повысить эффективность диагностики, — тщательность обследования больного перед биопсией. Это уменьшает число ненужных биопсий, а с другой стороны, способствует раннему выявлению опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л. Неопухолевые лимфаденопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008: 320 с.
2. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях: Справочник поликлинического врача. М., 2005; Т. 3: 238 с.
3. Bazemore A., Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy. *Am. Family Phys.* 2002; 66(11): 2103–10.
4. Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. *Am. Family Phys.* 1998; 58(6): 1313–20.
5. Habermann T.M., Steensma D.P. Diagnostic Considerations for Lymphadenopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 723–32.
6. Ghirardelli M., Jemos V., Gobbi P. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica* 1999; 84: 242–7.
7. Frizzera G., Seo I.S. Histopatology of Non-Malignant Lymphadenopathies. In: Begin and malignant lymphadenopathies. G. Pangalis, A. Polliack (eds.). Harwood academic publishers, 1993: 338 p.
8. Joachim H., Ratech H. Joachim's lymph node pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 624 p.
9. Strauchen J.A. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press, 1998: 415 p.
10. Pangalis G., Boussiatis V., Fessas P., Polliack A. Clinical approach to patient with lymphadenopathy In: Begin and malignant lymphadenopathies. G. Pangalis, A. Polliack (eds.). Harwood academic publishers, 1993: 338 p.
11. Кириллова И.А., Кравцова Г.Л., Кручинский Г.В. Врожденные кисты шеи. В кн.: Тератология человека: Руководство для врачей. Г.И. Люзик (ред.). М.: Медицина, 1991: 480 с.
12. Безруков В.М. Врожденные кисты и свищи околоушной области и шеи (Клинико-морфологическое и эмбриологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1965: 15 с.
13. Епишева Л.Р. Врожденные кисты и свищи лица и шеи. Ташкент: Медицина, 1976: 267 с.
14. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология. М.: Медицина, 1996: 572–8.