

Е.Ю. Хорошева^{1, 2}, Е.Б. Храмова¹, Н.Е. Горохова², Н.А. Машкина², Н.В. Козлов³,
К.П. Кузьмичева^{1, 2}

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

² Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

³ Областной клинический фтизиопульмонологический центр, Тюмень, Российская Федерация

Саркоидоз как причина генерализованной лимфаденопатии у ребенка дошкольного возраста: клинический случай

Контактная информация:

Хорошева Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54А, тел.: +7 (3452) 28-74-70, e-mail: dr.khorosheva@gmail.com

Статья поступила: 23.12.2021, принята к печати: 31.03.2022

Обоснование. Установление причин генерализованной лимфаденопатии — симптома множества заболеваний — остается сложной задачей. При отсутствии инфекционной причины необходимо проведение морфологического исследования, в том числе и для исключения саркоидоза — редкого у детей младшего возраста иммуноопосредованного системного заболевания с неопределенным прогнозом. **Описание клинического случая.** У девочки в возрасте 4 лет верифицирован саркоидоз с характерным поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких, а также признаками генерализованной лимфаденопатии. Молекулярно-генетическое исследование выявило патогенный вариант гена TNFRSF13B, ранее описанный у взрослых пациентов с общим варибельным иммунодефицитом и саркоидозом легких. Представлены данные катamnестического наблюдения за пациенткой в течение 3 лет. Констатировано отсутствие рецидивов заболевания без использования иммуносупрессивной терапии. **Заключение.** Описан случай саркоидоза как причины генерализованной лимфаденопатии у ребенка дошкольного возраста. Следование протоколам федеральных клинических рекомендаций помогло упорядочить диагностическую тактику, установить диагноз и определить терапию.

Ключевые слова: дети, клинический случай, лимфаденопатия, саркоидоз

Для цитирования: Хорошева Е.Ю., Храмова Е.Б., Горохова Н.Е., Машкина Н.А., Козлов Н.В., Кузьмичева К.П. Саркоидоз как причина генерализованной лимфаденопатии у ребенка дошкольного возраста: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(2):118–124. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2393>

Elena Y. Khorosheva^{1, 2}, Elena B. Khranova¹, Natalya E. Gorohova², Natalya A. Mashkina², Nikolay V. Kozlov³,
Ksenia P. Kuzmicheva^{1, 2}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russian Federation

³ Regional Clinical Phthisiopulmonological Center, Tyumen, Russian Federation

Clinical Case of Sarcoidosis as a Rare Cause of Lymphadenopathy in Preschool Child

Background. Assignment of causes of generalized lymphadenopathy causes as a symptom of various diseases is still challenging. In case of no infectious causes, the morphological study is necessary also to exclude sarcoidosis, rare for young children immune-mediated systemic disease with intermediate prognosis. **Clinical case description.** 4 years girl was diagnosed sarcoidosis with typical lesions of intrathoracic lymph nodes and lungs along with signs of generalized lymphadenopathy. Molecular genetic testing has revealed pathogenic variant in the TNFRSF13B gene that was previously described in adult patients with general variable immunodeficiency and pulmonary sarcoidosis. Catamnestic follow-up data on this patient are presented for 3 years. There were no relapses without immunosuppressive therapy. **Conclusion.** Sarcoidosis was described as the cause of generalized lymphadenopathy in preschool child. Following the federal guidelines has helped to adjust diagnosis tactics, to establish diagnosis, and to choose treatment.

Keywords: children, clinical case, lymphadenopathy, sarcoidosis

For citation: Khorosheva Elena Y., Khranova Elena B., Gorohova Natalya E., Mashkina Natalya A., Kozlov Nikolay V., Kuzmicheva Ksenia P. Clinical Case of Sarcoidosis as a Rare Cause of Lymphadenopathy in Preschool Child. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2022;21(2):118–124. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2393>

ОБОСНОВАНИЕ

Лимфаденопатия — увеличение лимфатических узлов, сопровождающее многие заболевания, инфекционные и неинфекционные, а также прием лекарственных препаратов, используемых для их терапии. Наиболее частой причиной лимфаденопатии (до 50% случаев локальной и 90% — генерализованной) являются злокачественные новообразования [1–3]. Одной из причин неопухлевых неинфекционных лимфаденопатий выступает саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением различных органов и систем, образованием неказеифицирующихся гранул с иммунными (при участии Т-клеток и макрофагов) механизмами формирования гранулематозного воспаления [4]. Гранулемы чаще всего образуются в легких и лимфатических узлах, но могут поражать любой орган и нарушать его функцию. По некоторым данным (Дания, 1979–1994), заболеваемость детей саркоидозом составляет 0,22–0,27 на 100 тыс. детской популяции [4]. По нашим (неопубликованным) данным, в период с 2015 по 2020 г. в Тюменской области (без автономных округов) зафиксирован единственный случай верифицированного саркоидоза у ребенка в возрасте 4 лет и два случая саркоидоза у подростков; таким образом, заболеваемость за этот период в разные годы составляла 0,27–0,55 случая на 100 тыс. детского населения. Опубликованы единичные описания саркоидоза у детей младше 5 лет [5]. Низкая распространенность заболевания среди детей младшей возрастной группы, по нашему мнению, является причиной низкой настороженности специалистов в отношении таких случаев болезни, незнания тактики терапии и наблюдения за такими пациентами.

В статье представлено описание клинического случая верифицированного саркоидоза легких и лимфатических узлов у ребенка 4 лет, а также нашего опыта терапии и динамического наблюдения за пациентом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Н., возраст — 4 года, доставлена в приемное отделение стационара третьего уровня оказания медицинской помощи с жалобами на повышение температуры до 39 °С в течение последних 9 сут, выраженную слабость, утомляемость.

Анамнез заболевания. Заболела остро. Осмотрена педиатром в первые сутки заболевания по поводу высокой температуры (до 39 °С) и снижения аппетита. Установлен диагноз «острая респираторная вирусная инфекция», назначена симптоматическая терапия. В течение 5 сут амбулаторного лечения сохранялись интермиттирующая лихорадка с непродолжительным снижением температуры после приема жаропонижающих средств, отказ от еды и вялость, что явилось причиной госпитализации в стационар по месту жительства. При осмотре пальпировали лимфатические узлы верхней половины туловища (затылочные, сосцевидные, подчелюстные, передне- и заднешейные, подмышечные), а также лимфатические узлы нижней половины туловища (паховые, подколенные) — все размером до 0,5 см. В общем анализе крови: лейкопения — $2,4 \times 10^9/\text{л}$, снижение концентрации гемоглобина до 82 г/л; по данным рентгенографии органов грудной клетки — увеличение лимфатических узлов корня левого легкого. Предварительный диагноз: «Лихорадка без очага инфекции». В терапии: цефотаксим в возрастной дозировке, жаропонижающие препараты при повышении температуры выше 38,5 °С. На фоне терапии интермиттирующая лихорадка сохранялась. На

9-е сут от начала заболевания пациентка переведена в областную клиническую больницу для уточнения диагноза и определения тактики терапии.

Анамнез жизни. Со слов матери, ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне инфекции мочевой системы в ранних сроках. Роды вторые, срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2930 г. Грудное вскармливание до 12 мес. Острые респираторные заболевания — 5–6 раз в год до настоящего заболевания. Вакцинация по возрасту, без особенностей. Аллергоанамнез не отягощен. Саркоидоза у других членов семьи не выявлено.

Физикальная диагностика

При поступлении в областную клиническую больницу состояние тяжелое, тяжесть обусловлена симптомами интоксикации. Сознание ясное. Масса тела — 19 кг, рост — 106 см, индекс массы тела (ИМТ) — 16,9 кг/м², SDS ИМТ — 1,1, SDS роста — 1,2. Менингеальные симптомы отсутствуют. Кожные покровы бледные, повышенной влажности, высыпаний нет. Периферические отеки отсутствуют. Видимые слизистые оболочки чистые. Пальпируются шейные, подчелюстные, подмышечные и паховые лимфатические узлы до 0,4 см, мягко-эластичные, неспаянные с окружающими тканями, без местных признаков воспаления. Катаральных явлений нет. Носовое дыхание свободное. Одышки нет, ЧДД — 22/мин SpO₂ — 97%. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Перкуторно ясный легочный звук. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС — 128/мин. Артериальное давление — 92/50 мм рт. ст. Язык влажный. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень — +3,5 см из-под края реберной дуги, селезенка — +7 см из-под края реберной дуги (о наличии гепатоспленомегалии в прошлом информации нет). Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул регулярный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суставы правильной формы, активные и пассивные движения в полном объеме, безболезненные.

Предварительный диагноз

Лихорадка без очага инфекции, генерализованная лимфаденопатия.

Дифференциальная диагностика

Стратегия дифференциальной диагностики лимфаденопатии определена протоколом клинических рекомендаций «Лимфаденопатии» (2018) [2]: при обнаружении лимфаденопатии необходимо исключить наличие инфекционных, аутоиммунных и гематологических заболеваний, онкопатологии, иммунодефицита. С этой целью выполнен ряд лабораторных исследований, результаты которых представлены в таблице. Показано, что большой спектр лабораторных исследований патологических отклонений не выявил.

С целью исключения инфекционной причины генерализованной лимфаденопатии методом иммуноферментного анализа определяли наличие антител к вирусам иммунодефицита человека, гепатита С и В (HBs-антиген), методом полимеразной цепной реакции — наличие вируса простого герпеса 1, 2, 4 и 6-го типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, с помощью реакции непрямой гемагглютинации — антитела к *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*. Результаты всех тестов отрицательные. Микробиологическое исследование мазка слизистой оболочки полости носа, зева, мочи, крови:

Таблица. Результаты исследований для дифференциальной диагностики лихорадки без очага инфекции и генерализованной лимфаденопатии

Table. Results of studies on differential diagnosis of fever without site of infection and generalized lymphadenopathy

Показатель	Результат исследования	Референсные значения
Клинический анализ крови		
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,22	6,1–11,4
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,83	3,5–5,0
Гемоглобин, г/л	81	100–140
Средний объем эритроцитов, фл	68,4	76–90
Среднее содержание гема в эритроците, пг	21,1	25,5–33,0
Средняя концентрация гема в эритроците, г/л	309	324–368
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	139	180–380
Ретикулоциты, ‰	14,8	5–20
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6	5–12
Исключение заболеваний крови		
Миелограмма	Патологии не выявлено	–
Исключение аутоиммунной патологии		
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	7,3	0,0–14,0
Антядерные антитела, ANA скрининг	Не обнаружено	–
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	8,28	0,0–25,0
С-реактивный белок, мг/дл	0,78	0,0–0,5
Исключение первичных иммунодефицитов		
Ig A, г/л	0,62	0,27–1,95
IgM, г/л	1,74	0,24–2,10
IgG, г/л	7,2	5,0–14,7
Индукцированный НСТ-тест, %	30	75–95
Клеточная иммунограмма*	Патологии не выявлено	–
Маркеры онкологических заболеваний		
Альфа-фетопротеин, МЕ/мл	0,85	0,0–11,3
Раковый эмбриональный антиген, нг/мл	1,1	0–5 (некурящие)
β -хорионический гонадотропин, мМЕ/мл	< 0,10	0,0–5,3

Примечание. <*> — показатели количества клеток следующих фенотипов: CD3⁺8⁺, CD3⁺4⁺, CD3⁺16⁺56⁺, CD3⁺25⁺, CD3⁺HLA DR⁺, CD3⁺19⁺.

Note. <*> — cell numbers for the following phenotypes: CD3⁺8⁺, CD3⁺4⁺, CD3⁺16⁺56⁺, CD3⁺25⁺, CD3⁺HLA DR⁺, CD3⁺19⁺.

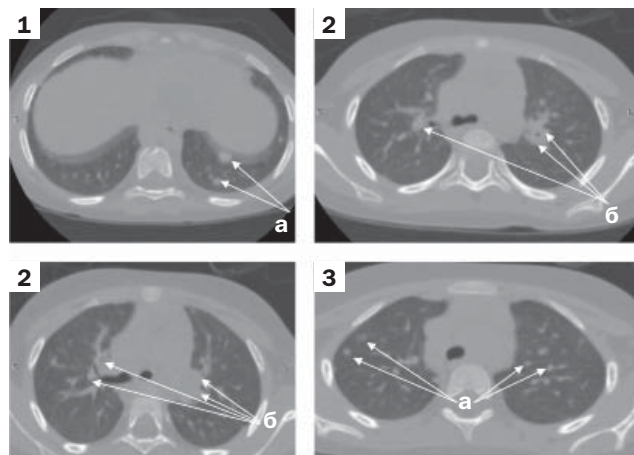
роста микрофлоры не выявлено. Бактериологическое исследование кала: патогенные бактерии кишечной группы не выявлены. Тест с рекомбинантным туберкулезным антигеном человеческим: результат отрицательный. Флюорография родителей ребенка: патологии не выявлено. Проведены инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки.

КТ органов брюшной полости с контрастным усилением в артериальную, венозную и отсроченную (6-я мин) фазы в высокоразрешающем режиме с толщиной срезов 64 × 0,5 мм с последующим построением трехмерных MIP, MPR, 3D-реконструкцией: размеры печени — 16 × 8 × 14,5 см, селезенки — 10 × 5 × 17,2 см, без очаговых изменений плотности; в области нижнего края селезенки визуализируется добавочная долька размерами до 24 мм; в проекции ворот селезенки выявляются лимфатические узлы размерами до 16 мм; обнаружены множественные парааортальные лимфоузлы размерами до 11 мм, брыжеечные лимфоузлы — до 6 мм.

КТ органов грудной клетки, высокоразрешающий режим с толщиной срезов 64 × 0,5 мм с последующим построением реконструкций с толщиной среза 1 и 3 мм с последующим построением трехмерных MIP, MPR-реформации: по всем легочным полям, преимущественно в базальных отделах нижней доли левого легкого, определяются округлые образования (фокусы инфильтрации?) размерами до 3–9 мм, внутригрудные лимфатические узлы — до 6–7 мм, подмышечные лимфатические узлы — до 7 мм (рис. 1).

При неустановлении в результате клинического, лабораторного и инструментального исследований причины лимфаденопатии следующий этап диагностики должен включать (согласно [3]) гистологическое исследование увеличенного лимфатического узла. В этой связи пациентке Н. была проведена миниторакотомия, выполнены медиастинальная лимфаденэктомия, биопсия легочной ткани. При гистологическом исследовании обнаружено множество гранулем без казеозного некроза, так называемых гранулем саркоидного типа. Принимая во внимание, что

Рис. 1. Пациентка Н., 4 года. КТ органов грудной клетки (при госпитализации в областную клиническую больницу)
Fig. 1. Patient N., 4 years old. Chest CT (at admission to our Regional Clinical Hospital)



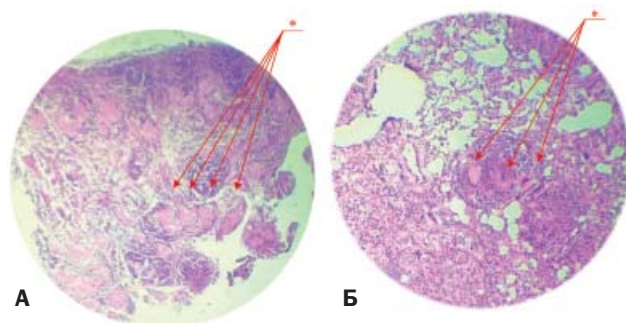
Примечание. 1 — поперечный срез через базальные отделы легких; 2 — поперечный срез через главные бронхи; 3 — поперечный срез через верхние доли легких. Стрелками отмечены: а — округлые образования в паренхиме легких с четкими границами, размерами до 3–9 мм, без признаков накопления контрастного вещества; б — значительное увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов.
Note. 1 — cross section through basal areas of lungs; 2 — cross section through main bronchus; 3 — cross section through upper lobes of the lung. Arrows show: a — round lesions in lungs' parenchyma with clear boundaries up to 3–9 mm in size without contrast uptake; b — significant increase of bronchopulmonary lymph nodes.

ранее иные гранулематозные заболевания были исключены, этот результат рассматривали как маркер саркоидоза (рис. 2). Гистологические препараты были пересмотрены в референсной лаборатории филиала Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (г. Екатеринбург). Определены неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы. Отмечено, что полученные данные более соответствуют саркоидозу в гранулематозной стадии.

Согласно клиническим рекомендациям [4], верификация саркоидоза проводится на основании данных физического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. В частности, для саркоидоза характерны следующие изменения: при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки или КТ органов грудной клетки могут быть обнаружены увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения и/или двусторонние очагово-интерстициальные изменения в легких; при КТ органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, а также множественные гипозохонные образования в печени и селезенке; волнообразное изменение СОЭ; повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); отрицательные туберкулиновые пробы; наличие эпителиоидноклеточных гранул без воспалительной реакции, без признаков казеозного некроза при гистологическом исследовании лимфатических узлов и тканей, в которых были выявлены очаги воспалительных изменений. Дополнительно проведено определение активности АПФ, составившей 285 Ед (норма 29–112 Ед), что является клинически значимым уровнем [4, 6]. На основании полученных данных был установлен клинический диагноз «Саркоидоз органов дыхания с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства, II стадия».

Рис. 2. Пациентка Н., 4 года. Гистологическая картина ткани лимфатического узла (А), увеличение $\times 100$, и легочной ткани (Б), увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Patient N., 4 years old. histology of lymph node tissue (A), powered $\times 100$, and lungs' tissue (B), powered $\times 400$. Hematoxylin and eosin stain



Примечание. <*> — стрелками отмечены гранулемы «штампованного» вида без казеозного некроза в центре (т.н. гранулемы саркоидного типа).
Note. <*> — arrows show granulomas without caseous necrosis in the middle (so called sarcoidosis granuloma).

Терапия в стационаре

Антибактериальные препараты, назначенные в стационаре по месту жительства, были отменены при госпитализации в областную клиническую больницу в связи с отсутствием подтверждения бактериальной природы воспалительного процесса. Пациентке проводили симптоматическую жаропонижающую терапию, дезинтоксикационную инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами. В связи с отсутствием угрожающих жизни состояний и нарушений функций органов и систем принято решение отказаться от медикаментозной иммуносупрессивной терапии, выбрана рекомендованная тактика активного наблюдения [4, 7]. На фоне симптоматической терапии отмечена нормализация температуры тела, купирование синдрома интоксикации. На 14-е сут пациентка выписана на амбулаторный этап для наблюдения.

Динамика и исходы

После выписки из стационара с сентября 2018 до мая 2021 г. амбулаторное катamnестическое наблюдение за пациенткой осуществляла междисциплинарная команда в составе педиатра, фтизиатра-пульмонолога и иммунолога-аллерголога. Через 10 мес отмечено купирование (без специальной терапии) признаков анемии легкой степени (количество эритроцитов увеличилось с $3,63$ до $4,69 \times 10^{12}/л$, гемоглобина — с 93 до 116 г/л) и лейкопении (с $3,4$ до $10,8 \times 10^9/л$). Зафиксировано периодическое снижение количества тромбоцитов (до $100 \times 10^9/л$) без клинических проявлений геморрагического синдрома. Умеренный дефицит витамина D ($36,9$ нмоль/л; норма 75 – 150 нмоль/л) был скорректирован до 82 нмоль/л пероральным приемом холекальциферола 3000 МЕ/сут в течение 45 сут с переходом на профилактическую дозу 1000 МЕ/сут.

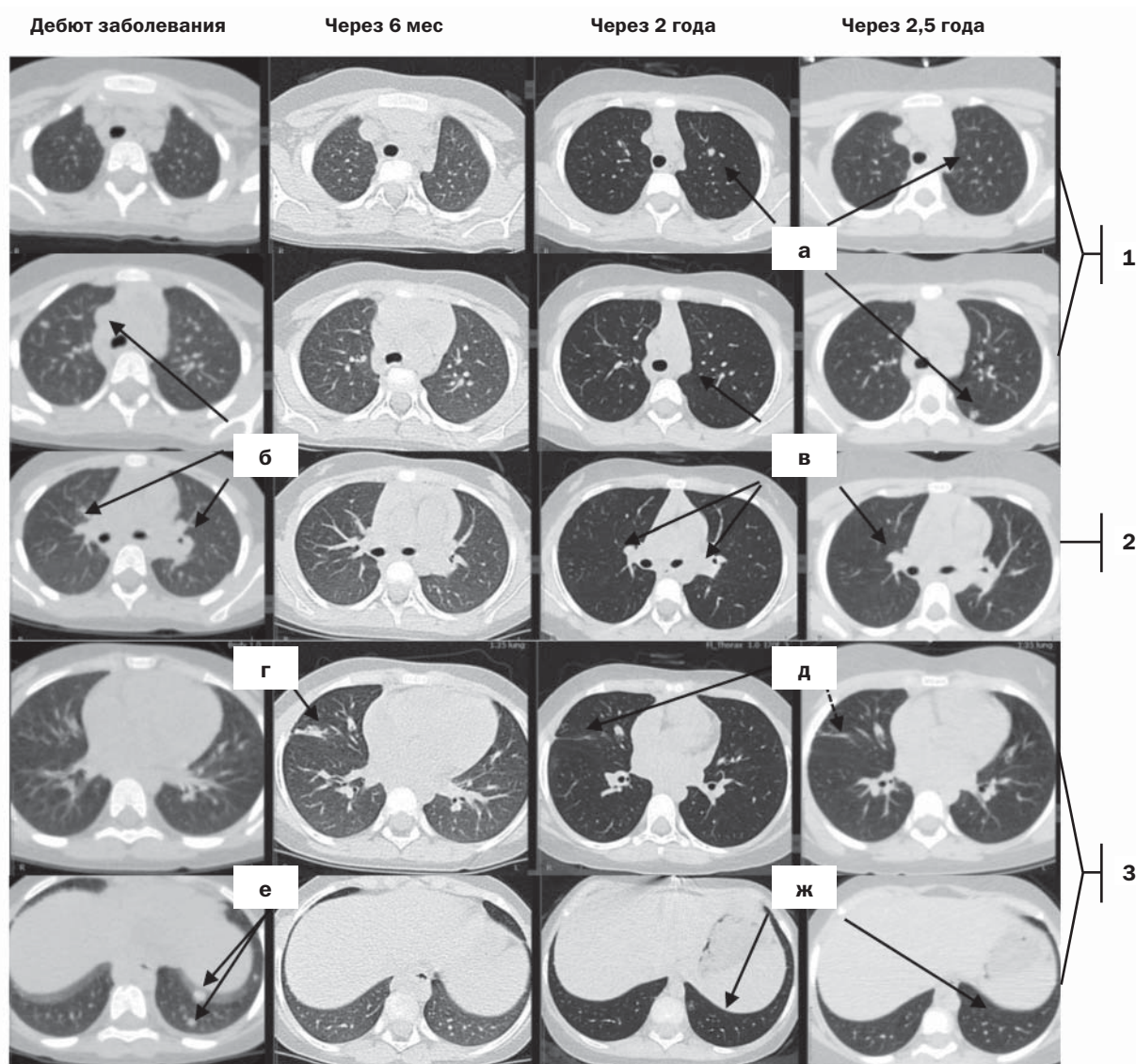
При проведении контрольных иммунологических исследований в декабре 2020 г. у пациентки отмечено снижение показателей (доли и количества) цитотоксических лимфоцитов до $14,5\%$ (299 кл/мкл), естественных киллеров — до $3,8\%$ (78 кл/мкл) при значении иммунорегуляторного индекса (соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов) $2,8$ и нормальной концентрации общих сывороточных иммуноглобулинов.

В течение всего периода наблюдения отмечены полный регресс внутригрудной лимфаденопатии, купирование очаговых и фокусных образований, диагностированных при манифестации заболевания в легочной паренхиме, и реактивных изменений в зоне послеоперационного рубца в правом легком. При контрольной КТ органов грудной клетки в течение первого года наблюдения отмечено появление новых очаговых образований, расположенных преимущественно субплеврально, а на втором году динамического наблюдения — и в верхних отделах легочной паренхимы с обеих сторон, которые в динамике подвергались спонтанному регрессу (рис. 3). В период с 2018 по 2021 г. результаты ежегодных тестов с рекомбинантным туберкулезным аллергеном челове-

ческим у пациентки отрицательные, флюорографическое исследование родителей за этот же период — без отклонений от нормы. Вместе с тем на фоне нормализации размеров лимфатических узлов и размеров печени сохранялась спленомегалия (+5 см из-под края реберной дуги).

Сочетание спленомегалии и изменений в иммунограмме требовали исключения первичного иммунодефицита. В этой связи в феврале 2021 г. было проведено полноэкзомное секвенирование ДНК пациентки. Обнаружен гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *TNFRSF13B*, приводящий к аминокислотной замене p.Cys104Arg. *TNFRSF13B* — мембранный белок из надсемейства рецепторов факторов некроза опухоли, участвующий в регуляции иммунного ответа [8].

Рис. 3. Пациентка Н., 4 года. Динамика воспалительных изменений легочной ткани. КТ органов грудной клетки
Fig. 3. Patient N., 4 years old. Dynamics of inflammatory changes in lungs' tissue. Chest CT



Примечание. 1 — поперечный срез через верхние доли легких; 2 — поперечный срез через главные бронхи; 3 — поперечный срез через базальные отделы легких. Стрелками отмечены: а — появление новых очаговых образований и их регресс; б — медиастинальная лимфаденопатия; в — полный регресс медиастинальной лимфаденопатии; г — реактивные изменения в послеоперационном рубце; д — рассасывание реактивных изменений в послеоперационном рубце; е — первичные очаговые изменения; ж — рассасывание очаговых и фокусных образований, диагностированных при манифестации заболевания в легочной паренхиме.

Note. 1 — cross section through upper lobes of the lung; 2 — cross section through main bronchus; 3 — cross section through basal areas of lungs. Arrows show: а — new round lesions in lung' and their regression; б — mediastinal lymphadenopathy; в — complete regression of mediastinal lymphadenopathy; г — reactive changes in surgical scar; д — resorption of reactive changes in surgical scar; е — primary focal changes; ж — resorption of reactive and focus lesions diagnosed at manifestation of the disease in lung parenchyma.

В результате катamnестического наблюдения за пациенткой, учитывая отсутствие данных о нарушении дыхательных функций пациента с саркоидозом легких, в дальнейшей лечебной тактике от медикаментозной иммуносупрессивной терапии решено воздержаться.

Прогноз

Прогноз заболевания не определен.

Временная шкала

Хронология течения заболевания и динамического наблюдения за пациенткой представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из причин генерализованной лимфаденопатии является саркоидоз. У детей это саркоидоз с ранним началом (синдром Блау), моногенное наследственное аутовоспалительное заболевание [9], и саркоидоз детей старшего возраста и подростков, патогенез которого, как и у взрослых, опосредован участием системы адаптивного (приобретенного) иммунитета. Возникновение саркоидоза с ранним началом может являться следствием мутации в гене паттерн-распознающего рецептора NOD2, активация которого приводит к гиперэкспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, усиливающего продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1β, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа, и других цитокинов, хемокинов и молекул адгезии [4, 10, 11]. Для саркоидоза взрослых характерны усиление экспрессии HLA класса II на макрофагах, гиперактивация иммунного ответа Th₁-типа в зонах тканевого поражения, активация В-лимфоцитов и повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов [12].

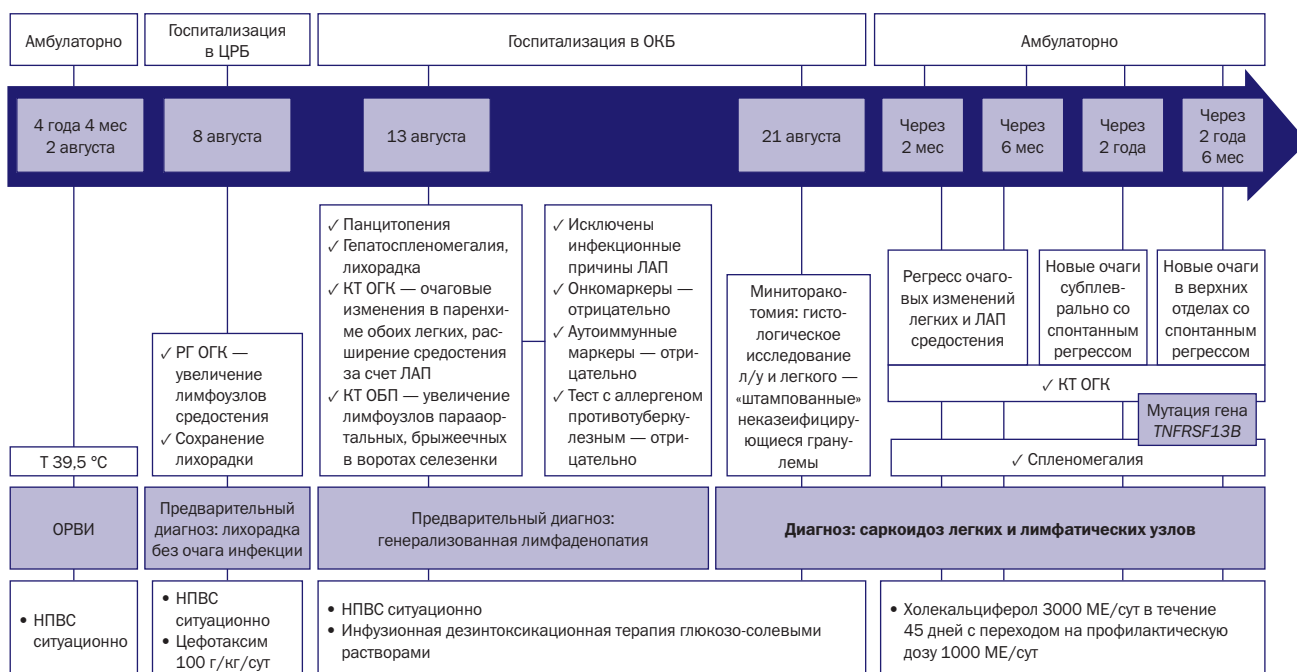
Этиологические факторы саркоидоза не установлены, однако решающую роль в развитии саркоидоза отводят воздействию внешних триггеров на организм с генетической предрасположенностью [4].

У пациентки, описанной нами выше, лимфаденопатия диагностирована в возрасте 4 лет в сочетании с лихорадкой, интоксикацией, изменениями в общем анализе крови в виде двухростковой цитопении. В результате проведенных исследований установлено, что лимфаденопатия имела генерализованный характер. Исключены инфекционные причины лимфаденопатии, определены очаговые поражения легочной ткани, отсутствие изменений в биохимическом анализе крови, отрицательные значения острофазовых и онкомаркеров. Гистологическое исследование лимфатического узла определило наличие неказеифицирующихся гранул, что при исключении вышеперечисленных причин лимфаденопатии в совокупности с повышенным уровнем АПФ является признаком саркоидоза. Проведенное генетическое исследование у пациентки выявило дефект гена *TNFRSF13B*, что, по данным литературы, ранее выявлялось у пациентов с саркоидозом легких [13, 14].

Отечественный опыт по терапии саркоидоза [4, 15] сопоставим с зарубежным [8, 7]. Основным направлением лечения детей с саркоидозом является иммуносупрессивная терапия [4, 16]. По данным ретроспективного исследования трех национальных регистров саркоидоза, глюкокортикостероиды как терапия первой линии применялись в среднем у 76% детей (максимально у 97% в группе французских пациентов). Реже использовались иммуносупрессивные препараты второй линии терапии: метотрексат в среднем у 19% наблюдаемых (у 85% в группе американских пациентов). Представлены данные о применении в единичных случаях препаратов биологи-

Рис. 4. Временная шкала течения заболевания и динамического наблюдения за пациенткой Н.

Fig. 4. Timeline of disease course and patient's dynamics, patient N.



Примечание. ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция; ЦРБ — центральная районная больница; ОКБ — областная клиническая больница; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; РГ ОГК — рентгенография органов грудной клетки; КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки; КТ ОБП — компьютерная томография органов брюшной полости; ЛАП — лимфаденопатия; л/у — лимфоузел.

Note. ARVI (ОРВИ) — acute respiratory viral infection; CDH (ЦРБ) — Central District Hospital; RCH (ОКБ) — Regional Clinical Hospital; NSAID (НПВС) — non-steroidal anti-inflammatory chest CT; КТ ОБП — abdominal organs CT scans; LAP (ЛАП) — lymphadenopathy; LN (л/у) — lymph node.

ческой терапии — ингибиторов фактора некроза опухоли инфликсимаба и этанерцепта. Вместе с тем 13% пациентов с положительным исходом заболевания не получали иммуносупрессивной терапии [8]. Выбор тактики лечения зависит от наличия органных дисфункций, и при отсутствии таковых целесообразно активное динамическое наблюдение с оценкой функций пораженных органов.

Нашей пациентке был установлен диагноз «Саркоидоз органов дыхания с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства, II стадия, без нарушения функции легких». Не определено показаний для применения медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Продолжено динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфаденопатия у ребенка является частой причиной обращения за медицинской помощью. Однако генерализованная лимфаденопатия встречается значительно реже и является тревожным симптомом, требующим установления диагноза, который определит лечебную тактику. Особенностью описанного клинического случая является крайне редкая причина лимфаденопатии в детском возрасте — саркоидоз органов дыхания и лимфатических узлов. Отсутствие нарушения функции легких и поражения других органов позволило отказаться от применения иммуносупрессивной терапии. Знание рассматриваемой патологии позволит врачам своевременно выделять подобных пациентов из числа детей с лимфаденопатией, определять адекватную тактику динамического наблюдения, а в ряде случаев — и семейный прогноз.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию резуль-

татов его обследования и лечения (дата подписания 20.12.2021).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 20.12.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.Ю. Хорошева

<https://orcid.org/0000-0002-6940-1588>

К.П. Кузьмичева

<https://orcid.org/0000-0003-2014-4709>

Е.Б. Храмова

<https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>

Н.В. Козлов

<https://orcid.org/0000-0002-0420-2596>

Н.А. Машкина

<https://orcid.org/0000-0002-7679-0307>

Н.Е. Горохова

<https://orcid.org/0000-0001-8955-2052>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Chung N-G. Lymphadenopathy. *Korean J Pediatr.* 2008;51(8): 797–803. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2008.51.8.797>
- Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. — 2018. — 30 с. [Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike limfadenopatii. 2018. 30 p. (In Russ).] Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/281/1f167737-5f09-47d7-a25b-c43b0cfe916e.pdf. Ссылка активна на 21.12.2021.
- Войцеховский В.В. Лимфаденопатии в клинической практике // Амурский медицинский журнал. — 2017. — № 1. — С. 8–19. — doi: <https://doi.org/10.22448/amj.2017.17.8-19>. [Voytsekhovskiy VV. Polycythemia in clinical practice. *Amur Medical Journal.* 2017;(1): 8–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22448/amj.2017.17.8-19>]
- Саркоидоз: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2019. — 49 с. [Sarkoidoz: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2019. 49 p. (In Russ).] Доступно по: https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf. Ссылка активна на 21.12.2021.
- Визель А.А., Гурьева М.Э. Саркоидоз у детей // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2004. — Т. 83. — № 2. — С. 62–67. [Vizel AA, Guryileva ME. Sarkoidoz u detei. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2004;83(2):62–67. (In Russ).]
- Zamora-Chávez A, Sadowinski-Pineb S, Serrano-Bellob C, et al. Sarcoidosis en la infancia. Una rara enfermedad sistémica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(2):117–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.02.003>
- Sarcoidosis treatment guidelines. Available online: <https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/FSR-Physicians-Protocol1.pdf>. Accessed on December 21, 2021.
- Speletas M, Salzer U, Florou Z, et al. Heterozygous alterations of TNFRSF13B/TACI in tonsillar hypertrophy and sarcoidosis. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:532437. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/532437>
- Федоров Е.С., Каменец Е.А., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95. — № 3. — С. 86–94. [Fedorov ES, Kamenets EA, Radenska-Lopovok SG, et al. Blau syndrome or early onset sarcoidosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2016;95(3):86–94. (In Russ).]
- Al-Mayouf SM, Al-Sonbul A, Al-Jumaah S, Al-Hemidan A. Sarcoidosis: a delayed or missed diagnosis in children. *Ann Saudi Med.* 2006; 26(3):220–223. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2006.220>
- Besnard V, Calender A, Bouvry D, et al. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir Res.* 2018;19(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0748-5>
- Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:16. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-616>
- Pulvirenti F, Zuntini R, Milioto C, et al. Clinical associations of biallelic and monoallelic TNFRSF13B variants in Italian primary antibody deficiency syndromes. *J Immunol Res.* 2016;2016:8390356. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8390356>
- Martínez-Pomar N, Detková D, Arostegui JI, et al. Role of TNFRSF13B variants in patients with common variable immunodeficiency. *Blood.* 2009;114(13):2846–2848. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-213025>
- Визель А.А., Визель И.Ю. Азбука саркоидоза. Беседа четвертая. Саркоидоз: что и как мы лечим // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — № 3. — С. 63–65. [Vizel' AA, Vizel' IYu. Azbuka sarkoidoza. Beseda chetvertaya. Sarkoidoz: chto i kak my lechim. *Atmosphere. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013;(3):63–65. (In Russ).]
- Nathan N, Sileo C, Calender A, et al. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019;29:53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.05.003>