

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59



Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения

В.Г. Потапенко¹, В.В. Байков², А.Ю. Маркова³, Н.Б. Михайлова², А.С. Тер-Григорян⁴, Ю.А. Криволапов⁵

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

³ГБУЗ АО «Городская больница ЗАТО Знаменск»; Россия, 416510 Капустин Яр, ул. Больничная, 1;

⁴АОЗТ «Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна» Минздрава Республики Армения; Армения, 0014, Ереван, ул. Грачья Нерсисяна, 7;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Болезнь Кикучи–Фуджимото, или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, – одна из редких причин доброкачественной лимфаденопатии. Диагноз ставится на основании гистологического и иммуногистохимического анализов лимфатического узла. В статье приведены 4 клинических наблюдения пациенток с болезнью Кикучи–Фуджимото. По результатам первичного гистологического исследования биоптатов лимфатических узлов у 3 больных была заподозрена лимфома. В связи с нетипичной для гемобластоза клинической картиной были выполнены повторные биопсии и пересмотр первичного материала, после чего установлен диагноз болезни Кикучи–Фуджимото. У 3 пациенток заболевание приобрело рецидивирующий характер. За весь период наблюдения течение заболевания у всех больных было доброкачественным с удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: болезнь Кикучи–Фуджимото, некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, лимфома, лимфаденопатия, системная красная волчанка

Для цитирования: Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. Онкогематология 2022;17(4):48–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59

Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases

V.G. Potapenko¹, V.V. Baykov², A. Yu. Markova³, N.B. Mikhailova², A.S. Ter-Grigoryan⁴, Yu.A. Krivolapov⁵

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint Petersburg 197110, Russia;

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³City Hospital of the closed territorial unit Znamensk; 1 Bolnichnaya St., Kapustin Yar 416510, Russia;

⁴Hematological Center named after professor R.O. Yeolyan, Ministry of Health of the Republic of Armenia; 7 Grachya Nersisyan St., Yerevan 0014, Armenia;

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Kikuchi–Fujimoto disease, or necrotizing histiocytic lymphadenitis, is one of the rare causes of benign lymphadenopathy. The diagnosis is based on histological and immunohistochemical analysis of the lymph node biopsy. The article presents four clinical cases of Kikuchi–Fujimoto disease. According to the results of the primary analysis of lymph node tissue three patients were misdiagnosed with lymphoma. Due to the unusual for lymphoid malignancy course the primary material was reviewed. The diagnosis of Kikuchi–Fujimoto disease was put. In three patients the disease has a recurrent course. During the observation period, the course of the disease in all the presented patients is benign with normal quality of life.

Keywords: Kikuchi–Fujimoto disease, necrotizing histiocytic lymphadenitis, lymphoma, lymphadenopathy, systemic lupus erythematosus

For citation: Potapenko V.G., Baykov V.V., Markova A.Yu. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: literature review and report of four cases. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):48–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59

Введение

Болезнь Кикучи–Фуджимото (БКФ), или некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, — одна из редких причин доброкачественной лимфаденопатии. Впервые заболевание было описано в 1972 г. Ешихиде Фуджимото и Масахиро Кикучи [1, 2]. Чаще страдают женщины, медиана возраста составляет 30 лет [3]. Ранее считалось, что заболевание обычно встречается в странах азиатско-тихоокеанского региона [4], но в крупных исследованиях, проведенных в Европе, не выявлено расовой или географической предрасположенности [3].

Единого мнения о патогенезе заболевания нет. Около трети пациентов с БКФ могут иметь аутоиммунные заболевания, чаще — системную красную волчанку, что позволяет предполагать общий патогенез [3, 5, 6]. В сыворотке крови и ткани лимфатического узла (ЛУ) иногда выявляют компоненты некоторых вирусов (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 8-го типа), однако этиологическая роль этих инфекций в генезе пока не доказана.

Проявляется БКФ обычно безболезненным увеличением одного из шейных ЛУ. Возможно поражение ЛУ и другой локализации, реже встречается генерализованная лимфаденопатия [7, 8]. Больше половины пациентов жалуются на лихорадку, астению и снижение массы тела [3]. Реже бывают атипичные проявления в виде асептического менингита, экземы и даже гемофагоцитарного синдрома [3, 9–12].

Болезнь Кикучи–Фуджимото диагностируется на основании гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) анализов биоптата ЛУ. Основные изменения обнаруживаются в паракортикальной зоне и под капсулой, синусы сохранены или сдавлены, а процесс не распространяется на перинодальную клетчатку. Гистологическим изменениям свойственна стадийность.

В течении БКФ выделяют 3 фазы (гистологических варианта), каждая из которых имеет свои особенности. Первая фаза — пролиферативная. Клеточный состав паракортикальных пролифератов включает гистиоциты, плазмцитоподобные дендритные клетки, лимфоциты, гистиоциты с серповидными ядрами, обломки ядер и апоптотные тельца. В процессе развития заболевания в Т-клеточной популяции начинают резко преобладать CD8⁺-Т-клетки.

Промежуточная фаза (некротический вариант) встречается чаще всего. В промежуточной фазе наблюдаются очаги некроза в паракортикальной зоне, выраженный кариорексис и инфильтрация мононуклеарными клетками (гистиоцитами, плазмцитоподобными дендритными клетками, малыми лимфоцитами и им-

мунобластами) вокруг зон некроза. Эти же клетки входят в состав инфильтрата, подвергающегося некрозу. Гранулоциты обычно не выявляются, а плазматические клетки редки или отсутствуют. Среди лимфоидных клеток преобладают Т-клетки, преимущественно CD8⁺. Плазмцитоподобные дендритные клетки коэкспрессируют CD123 и CD68, гистиоциты — CD68 и миелопероксидазу [13, 14]. Вне очагов некроза часто выявляется гиперплазия лимфоидной ткани фолликулярного типа.

В поздней фазе БКФ (фагоцитарной, или ксантоматозной) обнаруживаются скопления гистиоцитов, в том числе пенистых [13]. Прогноз при разных гистологических вариантах БКФ одинаковый [3].

При гистологической диагностике БКФ необходимо исключить другие причины увеличения ЛУ. В табл. 1 приведен дифференциальный диагноз лимфаденопатии при БКФ и других заболеваниях [6, 7, 14–18].

Труднее всего дифференцировать БКФ и системную красную волчанку, протекающую с лимфаденопатией, так как при обоих заболеваниях могут быть признаки некротизирующего лимфаденита, гистиоцитарная и Т-клеточная инфильтрация ЛУ [6, 19–21]. Лимфаденопатия при системной красной волчанке ассоциирована с более агрессивным течением болезни [22]. Осложняет диагностику частое развитие системной красной волчанки до, во время или после появления БКФ. В связи с похожими признаками дифференциальный диагноз требует учета не только данных ИГХ- и гистологического исследований, но и жалоб, а также результатов серологических тестов [19, 21].

Изменения в клиническом и биохимическом анализах крови, как правило, незначительны. Могут определяться умеренная нейтропения, лимфопения и тромбоцитопения, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), антинуклеарные антитела и антитела к двуспиральной ДНК, повышение скорости оседания эритроцитов и увеличение концентрации С-реактивного белка [3, 23, 24]. Специфических для БКФ изменений в анализе крови к настоящему времени не описано.

Течение БКФ, как правило, доброкачественное. У подавляющего большинства пациентов в течение нескольких месяцев наступает спонтанный регресс, однако у 21 % больных развиваются рецидивы [3, 15, 25]. По результатам крупных исследований обнаружено, что снижение массы тела, артралгия, экзема и выявление антинуклеарных антител ассоциированы с повышенным риском развития системной красной волчанки [3]. БКФ у мужчин и у пациентов с лимфопенией может протекать тяжелее [3]. При БКФ есть риск вторичного гемофагоцитарного синдрома, который

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болезни Кикучи—Фуджимото
Table 1. Differential diagnosis of Kikuchi—Fujimoto disease

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> Очаги некроза и гистиоцитарные инфильтраты Ядерный детрит/апоптотные тельца Феномен Аззопарди — ядерный базофильный субстрат в стенках кровеносных сосудов (очень редко при БКФ, чаще при системной красной волчанке) Вне очагов некроза — фолликулярная гиперплазия Necrotic areas and histiocytic infiltrates Nuclear detritus/apoptotic bodies Azzopardi phenomenon — nuclear basophilic substrate in blood vessels walls (very rare in KFD, more common in systemic lupus erythematosus) Outside necrosis — follicular hyperplasia 	<p>Системная красная волчанка:</p> <ul style="list-style-type: none"> Выраженная плазмноклеточная реакция Волчаночные клетки в крови, серозной жидкости (в гистологических препаратах не видны) Иногда эпителиоидноклеточные гранулемы или изменения, напоминающие плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана Выявление антиядерных антител и антител к двуспиральной ДНК в сыворотке Системные проявления болезни <p>Systemic lupus erythematosus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pronounced plasma cell reaction Lupus cells in blood, serous fluid (not visible in histological preparations) Occasionally, epithelioid cell granulomas or changes resembling the plasma cell variant of Castleman disease Detection of antinuclear and anti-dsDNA antibodies in serum Systemic disease manifestations
Дерматопатическая лимфаденопатия Dermatopathic lymphadenopathy	<ul style="list-style-type: none"> Гистиоцитарные инфильтраты в паракортексе Скопления плазмцитоподобных дендритных клеток в паракортексе Histiocytic infiltrates in the paracortex Clusters of plasmacytoid dendritic cells in the paracortex 	<p>Дерматопатическая лимфаденопатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> Скопления клеток Лангерганса (CD1a/лангерин⁺) В Т-клеточной популяции преобладают CD4⁺-клетки Скопления меланина <p>Dermatopathic lymphadenopathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clusters of Langerhans cells (CD1a/langerin⁺) CD4⁺ cells predominate in the T-cell population Melanin accumulations <p>БКФ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ядерный детрит Гистиоциты с серповидными ядрами Гистиоциты с коэкспрессией МРО <p>KFD:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuclear detritus Histiocytes with crescentic nuclei Histiocytes with MPO co-expression
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса Herpes simplex virus infection	<ul style="list-style-type: none"> Хорошо очерченные очаги поражения в паракортикальной зоне лимфатического узла могут имитировать БКФ Часто выявляются некротический детрит и гистиоцитарные инфильтраты Well-circumscribed lesions in the paracortical zone of a lymph node may mimic KFD Necrotic detritus and histiocytic infiltrates are often detected 	<p>Вирусный лимфаденит:</p> <ul style="list-style-type: none"> Проявления цитопатических эффектов вирусов (вирусные включения — тельца Cowdry типа А, поликариоты) Примесь нейтрофильных гранулоцитов (выраженная — на ранних стадиях болезни) Изъязвления на коже и слизистых оболочках вблизи увеличенных лимфатических узлов <p>Viral lymphadenitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytopathic effects of viruses (viral inclusions — Cowdry bodies type A, polykaryocytes) Addition of neutrophilic granulocytes (pronounced in the early stages of the disease) Ulceration on the skin and mucous membranes near enlarged lymph nodes
Гранулематозное воспаление с некрозом Granulomatous inflammation with necrosis	<p>Некротические очаги в лимфатическом узле</p> <p>Necrotic areas in the lymph node</p>	<p>Туберкулез, атипичный микобактериоз, сифилис, микозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Некрозы обычно не ограничены паракортикальной зоной лимфатического узла Эпителиоидные, гигантские клетки и формирование гранул Избыток нейтрофилов и плазматических клеток (кроме туберкулеза и микобактериозов) Выявление возбудителя с помощью специального окрашивания <p>Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, syphilis, mycoses:</p> <ul style="list-style-type: none"> Necrosis is not usually limited to the paracortical area of the lymph node Epithelioid, giant cells and granuloma formation Excess of neutrophils and plasma cells (except for tuberculosis and mycobacteriosis) Pathogen identification by special stains

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Болезнь Кавасаки Kawasaki disease	Некротические очаги в лимфатическом узле Necrotic areas in the lymph node	<p>Болезнь Кавасаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Развивается чаще у детей до 5 лет • Диагноз устанавливается на основании клинической картины (любые 5 из 6 признаков, которые не являются признаками других болезней: лихорадка 5 дней и более, полнокровие конъюнктивы, поражения слизистой оболочки полости рта, поражения кожи дистальных отделов конечностей, экзантема, негнойный лимфаденит) • Характерны географические некрозы, фибриновые тромбы в мелких кровеносных сосудах • Примесь нейтрофильных гранулоцитов в ткани пораженного лимфатического узла <p>Kawasaki disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • More frequently in children under 5 years of age • Diagnosis is based on the clinical picture (any 5 of 6 signs that are not manifestations of other diseases: fever for 5 days or more, conjunctival plethora, lesions of the oral mucosa, skin lesions of the distal extremities, exanthema, non-purulent lymphadenitis) • Geographic necrosis, fibrin clots in small blood vessels • Addition of neutrophilic granulocytes in the tissue of the affected lymph node
ДВККЛ DLBCL	<p>Пролиферативная фаза БКФ может иметь общие черты с ДВККЛ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скопления гистиоцитов и плазмцитоидных дендритных клеток могут быть ошибочно приняты за скопления крупных В-клеток • В редких случаях при ДВККЛ определяется выраженный апоптоз, напоминающий БКФ <p>Proliferative phase of KFD may have same features with DLBCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clusters of histiocytes and plasmacytoid dendritic cells may be mistaken for clusters of large B-cells • Rarely, DLBCL shows marked apoptosis resembling KFD 	<p>ДВККЛ: Опухоль экспрессирует В-клеточные антигены, есть клональные реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов</p> <p>DLBCL: The tumor expresses B-cell antigens, there are clonal rearrangements of immunoglobulin heavy chain genes</p> <p>БКФ: Гистиоциты экспрессируют CD68 и CD123 и не имеют В-клеточных антигенов</p> <p>KFD: Histiocytes express CD68 and CD123 and lack B-cell antigens</p>
ПТКЛ-Н PTCL-U	<p>Пролиферативная и ранняя некротическая фазы БКФ похожи на ПТКЛ-Н: Т-клеточный компонент инфильтрата (Т-иммунобласты и большое количество CD8⁺-клеток) может быть ошибочно принят за субстрат Т-клеточной опухоли</p> <p>Proliferative and early necrotic phases of KFD are similar to PTCL-U: the T-cell component of infiltrate (T-immunoblasts and a large number of CD8⁺ cells) may be mistaken for the substrate of a T-cell tumor</p>	<p>ПТКЛ-Н:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Опухоль чаще экспрессирует CD4 • Гистиоциты не содержат миелопероксидазу • Клональные перестройки генов Т-клеточного рецептора <p>PTCL-U:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor more often expresses CD4 • Histiocytes do not contain myeloperoxidase • Clonal rearrangements of T-cell receptor genes <p>БКФ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скопления гистиоцитов с серповидными ядрами, плазмцитоидных дендритных клеток • Нормальный фенотип Т-клеток • Гены Т-клеточного рецептора поликлональны • Сохраняется зональность распределения Т-клеток (CD4⁺-клетки преобладают в паракортексе, CD8⁺-клетки — по периферии некроза) <p>KFD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clusters of histiocytes with crescent nuclei, plasmacytoid dendritic cells • Normal T-cells phenotype • T-cells receptor genes are polyclonal • Zonal distribution of T-cells (CD4⁺ cells predominate in the paracortex, CD8⁺ cells — in necrosis periphery)

Окончание табл. 1
End of table 1

Заболевание Disease	Общие гистологические признаки Same histological features	Дифференциальные признаки Differential features
Классическая лимфома Ходжкина Classical Hodgkin lymphoma	Поля некроза в паракортексе Necrotic fields in the paracortex	Классическая лимфома Ходжкина: <ul style="list-style-type: none"> • Примесь (часто значительная) нейтрофилов, эозинофилов и/или плазмочитов • При наличии некроза клетки Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга концентрируются вокруг него. Они имеют фенотип: CD45/LCA⁺, CD30⁺, CD15⁺, CD20⁻, Pax-5dim Classical Hodgkin lymphoma: <ul style="list-style-type: none"> • Addition (often significant) of neutrophils, eosinophils and/or plasma cells • In the presence of necrosis, Hodgkin and Berezovsky–Reed–Sternberg cells concentrate around it. They have a phenotype: CD45/LCA⁺, CD30⁺, CD15⁺, CD20⁻, Pax-5dim
Острый миелоидный лейкоз/миелоидная саркома Acute myeloid leukemia/myeloid sarcoma	Поля опухолевых клеток, особенно моноцитов, могут имитировать раннюю фазу БКФ Fields of tumor cells, especially monocytes, can mimic the early phase of KFD	Острый миелоидный лейкоз/миелоидная саркома: <ul style="list-style-type: none"> • В опухолевых клетках незрелый ядерный хроматин • Иммунофенотип гранулоцитарный или моноцитарный: CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, HLA-DR⁺, CD123⁻ (экспрессия CD68 не имеет значения в дифференциальном диагнозе) • Опухолевые клетки расположены обычно плотными скоплениями • Большинство пациентов с острым миелоидным лейкозом старше и имеют системные проявления заболевания • Бластоз костного мозга и крови • Острый миелоидный лейкоз в анамнезе Acute myeloid leukemia/myeloid sarcoma: <ul style="list-style-type: none"> • Immature nuclear chromatin in tumor cells • Immunophenotype granulocytic or monocytic: CD13⁺, CD33⁺, CD34⁺, CD117⁺, HLA-DR⁺, CD123⁻ (CD68 expression is not important in the differential diagnosis) • Tumor cells are usually located in dense clusters • Most patients with acute myeloid leukemia are older and have systemic manifestations of the disease • Blast cells in bone marrow and blood • History of acute myeloid leukemia

Примечание. БКФ – болезнь Кикучи–Фуджимото; ДВККЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; ПТКЛ-Н – периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная.

Note. KFD – Kikuchi–Fujimoto disease; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; PTCL-U – peripheral T-cell lymphoma unspecified.

проявляется выраженной гиперферритинемией, устойчивой лихорадкой и развитием фатальной полиорганной недостаточности [3, 26]. Частота гемофагоцитарного синдрома не превышает 3 %. В целом спонтанный регресс БКФ у большинства больных позволяет оценить прогноз как благоприятный [3].

Более половины пациентов переносят БКФ без лечения [3, 25]. При тяжелых симптомах обычно эффективны короткие курсы преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг. Реже используют внутривенный иммуноглобулин, нестероидные противовоспалительные средства, гидроксихинолин [3, 25, 27].

Представляем описание 4 пациенток с БКФ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д., 29 лет, в январе 2011 г. стала отмечать приступы головокружения и дискомфорт в левой половине шеи. Через 3 мес обнаружилось уплотнение

на шее, наблюдалось снижение массы тела, присоединились слабость, профузный ночной пот и ежедневные повышения температуры тела до 40 °С независимо от времени суток. Пациентке была выполнена биопсия ЛУ. Недомогание продолжалось в течение 10 нед, после чего симптомы спонтанно регрессировали.

При обследовании отклонений в клиническом анализе крови, антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В и С, данных о наличии туберкулеза не обнаружено. При ультразвуковом исследовании выявлено изолированное увеличение левых шейных ЛУ до 3 см, ЛУ овальной формы, с ровными контурами и низкой эхогенности. По результатам рентгенографии грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена непальпируемая гепатомегалия. Лимфаденопатии не выявлено.

При первичном гистологическом исследовании ЛУ была заподозрена лимфома. Однако симптомы интоксикации

были не типичны для лимфомы, лимфаденопатия не нарастала, поэтому пациентке были выполнены повторная биопсия и пересмотр ранее полученного гистологического материала.

Результаты повторного анализа: в ЛУ выявлено расширение паракортикальной зоны с очагами инфильтрации, состоящими из крупных клеток с развитой эозинофильной цитоплазмой, светлыми круглыми или бобовидными ядрами с одним или двумя ядрышками. Отмечены клетки с узкими, изогнутыми в виде полулуний ядрами. В центрах многих инфильтратов видны зоны некроза, заполненные обломками клеточных ядер (феномен кариорексиса). В лимфоидной ткани сохранились единичные вторичные фолликулы с центрами размножения реактивного вида. Среди мелких лимфоцитов рассеяны активированные лимфоциты и плазмоциты. Встречаются очаговые скопления клеток среднего размера с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными круглыми ядрами со сглаженным хроматином, что соответствует внешнему виду плазмоцитоидных дендритических клеток. При ИГХ-анализе в лимфоидном составе преобладают $CD3^+CD5^+$ -Т-лимфоциты; $CD20^+$ -клетки формируют структуры, соответствующие резидуальным фолликулам. В пролифератах в клетках с подковообразными ядрами определяется экспрессия миелопероксидазы и $CD68$. По периферии лежат скопления $CD123^+$ -клеток с круглыми ядрами. На основании гистологического анализа ЛУ диагностирован дебют БКФ.

Из анамнеза известно, что с 19 лет больная отмечала эпизодическое немотивированное безболезненное послабление стула. На качестве жизни это не отражалось, поэтому пациентка не обследовалась. Наиболее вероятно, у больной присутствует ферментопатия, поскольку у двух ее детей диагностирована лактазная недостаточность. В остальном анамнез не отягощен.

В течение 10 лет 2 раза в год наблюдается похожая симптоматика. Сначала в течение 2–3 нед появляются профузные ночные поты и диарея до 5–6 раз в сутки. Далее в течение 1–2 нед повышается температура тела до субфебрильных значений, появляются боль и отек шеи, выраженная астения, потом присоединяется увеличение шейных ЛУ. Лимфаденопатия сохраняется в течение 2–3 нед. Степень астении не позволяет выполнять повседневные профессиональные обязанности медсестры. В течение недели состояние обычно нормализуется.

Потребность в терапии зависит от степени общей слабости. При легкой астении пациентка принимает нестероидные противовоспалительные средства; при тяжелом течении — преднизолон в дозе 0,5 мг/кг с быстрым положительным эффектом в виде уменьшения слабости и разрешения других симптомов.

В 2020 г. у пациентки наступила 3-я беременность, на фоне которой заболевание не проявлялось. Беременность и роды протекали без особенностей. После родов рецидивы заболевания вновь возобновились с прежней интенсивностью.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К. осенью 2006 г. в возрасте 18 лет отметила уплотнение и боль при движении в правой подмышечной впадине, увеличение правых переднешейных ЛУ. Через 3 сут появились ежедневная лихорадка до 40 °С в разное время дня и боли в горле при глотании. Оториноларинголог диагностировал фарингит. По результатам ультразвукового исследования были выявлены аксиллярные ЛУ справа до 37 мм и слева до 21 мм.

Дифференциальный диагноз проводился с инфекционным процессом и коллагенозом. Исключены малярия, иерсиниоз, дифтерия, гельминтоз, острая инфекция вирусом Эпштейна—Барр, тиф, паратиф, геморрагическая лихорадка, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С, бруцеллез, грипп и парагрипп. Повторные анализы крови на стерильность без роста бактерий. Признаков суставного синдрома, полисерозита не отмечено. Антимитохондриальные, антиглиадиновые, антинуклеарные антитела не обнаружены. Таким образом, данных об инфекционном и аутоиммунном процессе не получено.

Пациентка эмпирически принимала ципрофлоксацин, амоксилав, цефтриаксон, стрептомицин, рибавирин — без эффекта. На фоне антибактериальной терапии появились гиперемия лица, а также сыпь, ярко-розовая с цианотичным оттенком на плечах и бедрах, крупнопятнистая, с тенденцией к слиянию. Экзантема была расценена как проявление токсикодермии, поэтому пациентка получала преднизолон 90 мг/сут в течение 7 дней. В течение первых суток температура нормализовалась, а через 3 сут разрешилась сыпь. Через 2 сут после завершения терапии преднизолоном возобновилась утренняя и вечерняя фебрильная лихорадка, которая продолжалась 8 сут с последующей нормализацией температуры тела. По другим органам и системам при клинико-инструментальном обследовании без отклонений.

В биохимическом анализе крови выявлен цитолитический синдром: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 53 и 43 МЕ/л соответственно (норма до 40 МЕ/л), ЛДГ — до 399 МЕ/л (норма до 238 МЕ/л). В клиническом анализе крови — умеренная бицитопения: нейтропения до 1,13 тыс/мкл и анемия до 97 г/л без признаков кровотечения и гемолиза. В течение 3 нед активность ЛДГ была повышенной, активность АСТ и АЛТ нормализовалась. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга показало неспецифические изменения.

Пациентке была выполнена биопсия аксиллярного ЛУ. Результаты ИГХ- и гистологического анализов: в коре определяются немногочисленные мелкие фолликулы. Наружные отделы расширенного паракортеса сформированы малыми лимфоцитами с примесью отдельных крупных клеток активированного вида. В глубоких слоях расположены очаговые нечетко очерченные скопления умеренно крупных клеток со светлой цитоплазмой, имеющих вид макрофагов, с существенной примесью малых лимфоцитов, скоплениями обломков ядер и отдельными мелкими очагами некроза. Количество В-клеток

невелико. Т-клетки преобладают, они лежат густыми скоплениями вокруг групп В-клеток, а также рассеяны в скоплениях макрофагов. CD8⁺-клеток значительно больше, чем CD4⁺. Имеется небольшое количество политипических плазматических клеток. Пролиферирующие клетки (Ki-67⁺) расположены почти исключительно в полях скоплений макрофагов и Т-клеток и составляют около 35 % клеток в этих участках. Диагностирована атипическая гиперплазия ЛУ с указанием на необходимость проведения дифференциальной диагностики Т-клеточной лимфомы и БКФ. При молекулярно-генетическом исследовании (полимеразная цепная реакция) не выявлено клональных перестроек генов Т-клеточного рецептора. В связи с удовлетворительным самочувствием была выбрана выжидательная тактика.

Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, но в начале марта 2007 г. (через 2,5 мес после первой биопсии) она отметила увеличение шейного ЛУ до 2 см. Узел полностью удалили. В дальнейшем лимфаденопатия не рецидивировала.

При ИГХ- и гистологическом исследовании структура лимфоидной ткани напоминала описанную в первом биоптате. Количество В-клеток оставалось небольшим, но, в отличие от предыдущего исследования, очаговые скопления В-клеток имели структуру фолликулярной гиперплазии с крупными, местами гигантскими, светлыми центрами реактивного типа. В расширенном паракорткесе количество макрофагов стало еще больше. Эти участки приобрели более выраженную зональность: в центре макрофагальных скоплений определялись четко очерченные очаги некроза с примесью базофильного гранулярного материала, представляющего собой обломки ядер. Количество Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) уменьшилось. Преимущественно по периферии фолликулов определялось значительное количество крупных лимфоидных клеток без существенных признаков атипии, с экспрессией CD20 и CD30, которые расценены как активированные (реактивные) В-лимфоидные клетки. Таким образом, структура и иммуноархитектоника ЛУ во втором биоптате соответствовали БКФ некротического гистологического варианта, а первый биоптат представлял собой проявления пролиферативной фазы заболевания.

В последующие 15 лет пациентка вела привычный образ жизни, сведений об обращении к врачу нет.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Б., 23 лет, в феврале 2017 г. стала отмечать умеренные боли в подмышечных областях. При компьютерной томографии (КТ) было выявлено увеличение левых заднешейных ЛУ до 18 × 11 мм, а также аксиллярных ЛУ слева до 23 × 17 мм и справа до 26 × 16 мм. Функциональные пробы печени и почек, показатели гемостаза были в норме. В гемограмме отмечена тромбоцитопения до 128 тыс/мкл. Также выявлены антинуклеарные антитела на грани детекции (1:160) и антитела к тромбоцитам.

Пациентке была выполнена биопсия ЛУ. При гистологическом исследовании ЛУ выявлена выраженная фолликулярная гиперплазия. В паракортикальной области отмечается крупное поле лимфогистиоцитарной пролиферации с большим количеством ядерного детрита и апоптозных телец. Лимфоидные клетки преимущественно средних и крупных размеров, часть из них полиморфного вида. В очагах лимфогистиоцитарной пролиферации преобладают Т-клетки, количество CD8⁺- и CD4⁺-Т-клеток примерно одинаково. Присутствует значительная примесь CD68⁺-макрофагов, часть их с экспрессией миелопероксидазы, а также многочисленные скопления плазматоидных дендритных клеток с экспрессией CD123. Диагностирована БКФ, некротический вариант.

Пациентка новых жалоб не предъявляла, вела привычный образ жизни. В течение 3 лет ежегодно ей выполнялась КТ шеи и грудной клетки, размеры ЛУ оставались прежними.

В июле 2020 г. при профилактическом обследовании была выявлена тромбоцитопения до 58 тыс/мкл. Через 1 мес появилась петехиальная сыпь на коже голеней и живота. Через 4 мес (октябрь 2020 г.) количество тромбоцитов в крови составило уже 22 тыс/мкл. Исключены ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С. Методом исключения диагностирована иммунная тромбоцитопения.

Пациентке была назначена терапия преднизолоном 1 мг/кг/сут. В течение 1 нед сыпь регрессировала. Через 2 нед в повторном клиническом анализе крови количество тромбоцитов нормализовалось. Лечение преднизолоном в полной дозе продолжалось 3 нед с медленной отменой в течение следующих 3 мес. При повторной КТ шеи и грудной клетки через 7 нед от начала приема преднизолона констатировано уменьшение аксиллярных ЛУ до 12 и 18 мм справа и слева соответственно.

Через 10 мес после отмены преднизолона вновь появились распространенный кожно-геморрагический синдром и тромбоцитопения до 14 тыс/мкл. По результатам повторной КТ отмечено увеличение ранее вовлеченных ЛУ: подчелюстных справа до 14 × 8 мм, аксиллярных слева до прежних размеров, справа не увеличены. Был проведен повторный курс глюкокортикостероидной терапии (дексаметазон 40 мг 4 дня) с быстрым разрешением тромбоцитопении и геморрагической сыпи.

В январе 2022 г. пациентка перенесла инфекцию COVID-19 в форме острого респираторного заболевания. В течение 3 нед одновременно с респираторной симптоматикой больная отметила увеличение аксиллярных ЛУ со спонтанным уменьшением их до прежних размеров после выздоровления.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка А., 36 лет, в январе 2021 г. обратила внимание на постепенное увеличение шейных ЛУ с обеих сторон. Симптомов интоксикации не было. В сентябре 2021 г. сонографически были выявлены многочисленные

увеличенные гипоезохонные шейные и надключичные ЛУ слева до 20×10 мм. Обнаружены также единичные ЛУ: правые шейные до 16×6 мм, паховые и подмышечные с обеих сторон до 15×6 мм. Были исключены туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С. Пациентка эмпирически получала азитромицин — без эффекта.

После биопсии шейного ЛУ по результатам ИГХ- и гистологического исследований в 2 центрах было высказано предположение о Т-клеточной лимфоме или миелоидной саркоме. В связи с удовлетворительным самочувствием и спонтанным уменьшением некоторых ЛУ результаты анализа ЛУ были поставлены под сомнение.

Результаты ИГХ- и гистологического анализов биоптата ЛУ: в паракортексе обнаружены крупные поля лимфогистиоцитарной пролиферации с большим количеством ядерного детрита и апоптозных телец. Преобладают лимфоидные клетки преимущественно средних и крупных размеров. Большое количество митотических фигур. Часть гистиоцитов имеет бобовидные ядра. Нейтрофильные гранулоциты в лимфоидной ткани единичны. В цитоплазме отдельных гистиоцитов встретились скопления гранулярного темно-бурого пигмента. При ИГХ-исследовании Т-клетки не имели признаков aberrантного фенотипа. В субпопуляционном составе резко преобладают $CD8^+$ -Т-клетки. Обнаружены многочисленные макрофаги с коэкспрессией $CD68$ и MPO и крупные скопления плазмоцитоидных дендритных клеток ($CD123^+$). $CD1a^+$ -клеток нет. Микрофотографии гистологических препаратов представлены на рис. 1–6. Данных о наличии гемобластоза не выявлено. Описанная картина соответствует БКФ пролиферативной фазы с началом некротических изменений.

Анамнез пациентки отягощен аутоиммунными заболеваниями. В 2011 г., за 10 лет до диагноза БКФ, был установлен диагноз иммунной тромбоцитопении. Терапия

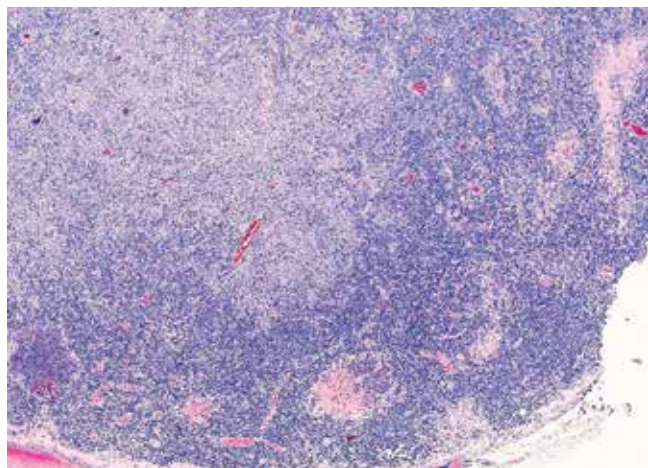


Рис. 1. Биоптат лимфатического узла пациентки А., 36 лет, с болезнью Кикучи—Фуджимото пролиферативной фазы. В паракортексе крупный четко очерченный бледно окрашенный клеточный инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 1. Lymph node biopsy of patient A., 36 years old, with proliferative phase of Kikuchi—Fujimoto disease. In the paracortex, there is a large, clearly defined, pale-stained cellular infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

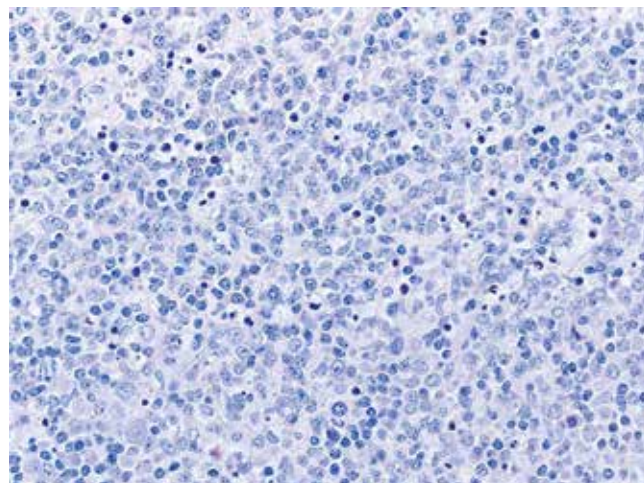


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. В составе очага клетки средних/умеренно крупных размеров с округлыми или неправильной формы ядрами, умеренно широкой цитоплазмой. Ядра просветлены или содержат зернистый хроматин. В части ядер — некротические ядрышки. Имеются примесь малых лимфоцитов, большое количество ядерного детрита. Нейтрофильные гранулоциты отсутствуют (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 2. Lymph node biopsy of the same patient. The focus contains medium/moderately large cells with rounded or irregularly shaped nuclei and moderately wide cytoplasm. The nuclei are brightened or contain granular chromatin. Some of the nuclei contain small nucleoli. There is an admixture of small lymphocytes, a large amount of nuclear detritus. Neutrophilic granulocytes are absent (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

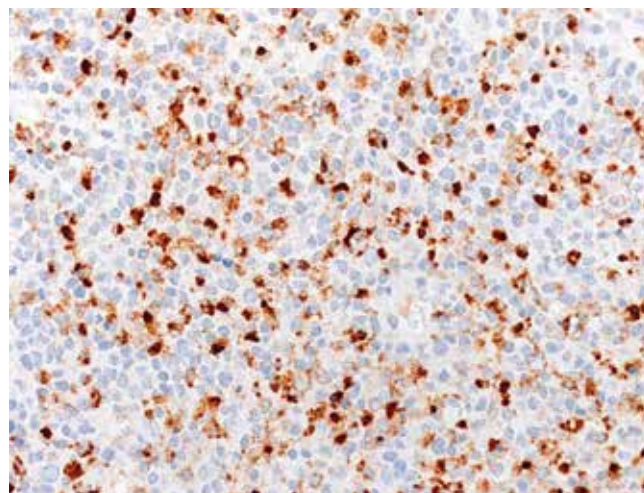


Рис. 3. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. В составе инфильтрата большое количество макрофагов (иммуногистохимическая реакция с антителами к $CD68$, $\times 400$)

Fig. 3. Lymph node biopsy of the same patient. The infiltrate contains a large number of macrophages (immunohistochemical reaction with anti- $CD68$ antibodies, $\times 400$)

1-й линии глюкокортикостероидами без эффекта, поэтому пациентке была выполнена спленэктомия с достижением стойкого ответа. В 2015 г. отмечался эпизод полиартралгии. При обследовании признаков воспалительной артропатии не обнаружено. Диагностирована фибромиалгия, в течение 3 мес больная получала венлафаксин с положительным эффектом. В феврале 2022 г. повышения концентрации ревматоидного фактора,

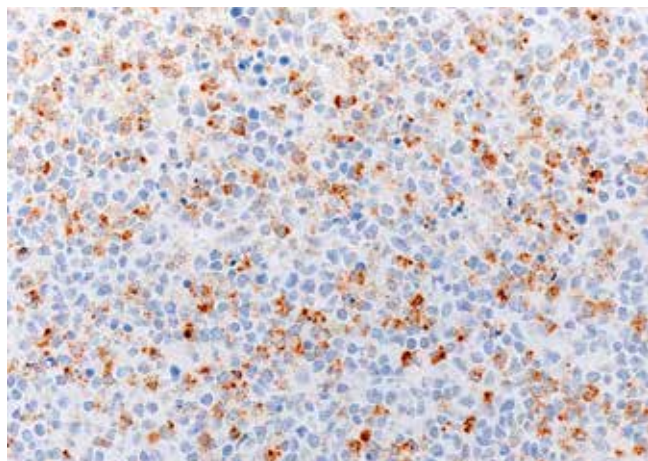


Рис. 4. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Значительная часть макрофагов коэкспрессирует миелопероксидазу (иммуногистохимическая реакция, ×400)

Fig. 4. Lymph node biopsy of the same patient. A significant part of macrophages coexpresses myeloperoxidase (immunohistochemical reaction, ×400)

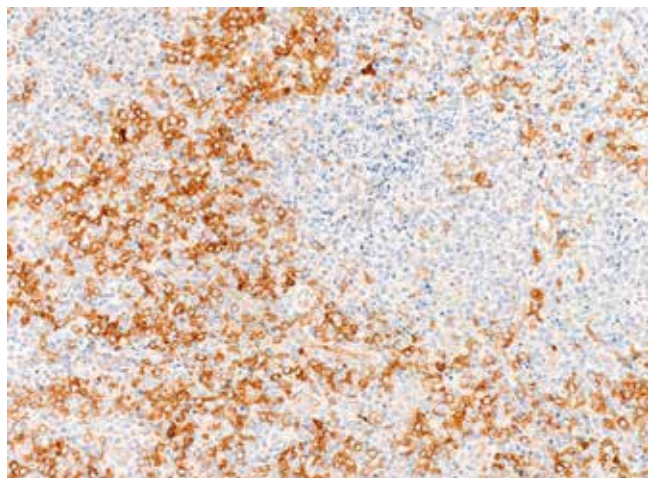


Рис. 5. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Крупные скопления плазмацитоидных дендритных клеток в составе пролиферата и вокруг него (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD123, ×400)

Fig. 5. Lymph node biopsy of the same patient. Large clusters of plasmacytoid dendritic cells in and around the proliferate (immunohistochemical reaction with anti-CD123 antibodies, ×400)

антител к двуспиральной ДНК, ядерным антигенам и циклическому цитруллинсодержащему пептиду не выявлено. Таким образом, при верификации БКФ активного аутоиммунного процесса не было. Пальпируемая минимальная лимфаденопатия сохраняется (июнь 2022 г.), пациентка чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение

Болезнь Кикучи—Фуджимото — заболевание с благоприятным прогнозом и склонностью к спонтанному регрессу. У части пациентов заболевание рецидивирует.

Диагностика затруднена из-за редкости заболевания и, соответственно, низкой настороженности врачей. Чаще всего результаты гистологического исследования ЛУ, особенно в пролиферативной фазе,



Рис. 6. Биоптат лимфатического узла той же пациентки. Подавляющее большинство T-клеток экспрессирует CD8 (иммуногистохимическая реакция, ×100)

Fig. 6. Lymph node biopsy of the same patient. The vast majority of T-cells express CD8 (immunohistochemical reaction, ×100)

трактуются как поражение при злокачественной лимфоме. В одном из первых крупных исследований, в которое были включены данные пересмотра биоптатов ЛУ от 108 пациентов с БКФ, ошибочный первичный диагноз был установлен более чем в половине наблюдений. Так, злокачественную лимфому (Т-клеточную) диагностировали у 36 (33,3 %), метастатическую карциному — у 3 (2,8 %), реактивные, инфекционные и аутоиммунные состояния — у 13 (12 %) пациентов, у 11 (10,1 %) пациентов диагноз не был установлен [7]. В исследовании L. P. Menasce и соавт. среди 27 пациентов с установленной по результатам пересмотра БКФ у 24 (88,8 %) первично была ошибочно диагностирована неходжкинская лимфома [28]. Дифференциальный диагноз сложен, что может потребовать повторной биопсии и пересмотра первичного биоматериала [15, 29, 30].

Течение БКФ, как правило, доброкачественное, и в большинстве случаев заболевание не рецидивирует. В то же время в работе J. Y. Song и соавт. рецидивирующее течение отмечено у 21 (20,6 %) из 102 пациентов. Медиана времени возникновения рецидива составила 35 нед (от 14 дней до 40 мес). Факторами, ассоциированными с рецидивом заболевания, были астения, повышение температуры тела и экстранодальные проявления БКФ [23]. В исследовании G. Dumas и соавт., в котором проанализированы данные большой группы больных ($n = 91$), частота рецидивов составила 21,3 % ($n = 16$) с медианой межрецидивного периода 3,5 (1–11,5) мес [3]. Таким образом, рецидивы возможны даже через годы после верификации диагноза БКФ.

Неясны причины многолетней стабильной лимфаденопатии у пациентки К. Описаний длительного стабильного увеличения ЛУ при БКФ не встретилось. Не исключено, что повторный гистологический анализ при новых симптомах или перемене характера лимфаденопатии приведет к изменению диагноза.

Таблица 2. Клинические наблюдения рецидива болезни Кикучи—Фуджимото у беременных

Table 2. Clinical observations of Kikuchi—Fujimoto disease relapse in pregnant women

Источник Reference	Возраст пациентки, лет Patient's age, years	Число беременно- стей/родов в анамнезе Number of pregnancies/ deliveries in history	Срок беременно- сти, нед Pregnancy period, weeks	Локализация лимфаденопатии Lymphadenopathy localization	Терапия глюкокорти- костероидами Glucocortico- steroids therapy	Гестационный период Gestational period
R.B. Nieman и соавт. [31] R.B. Nieman et al. [31]	19	1/0	6–8	Шейные лимфати- ческие узлы Cervical lymph nodes	Нет No	Роды срочные Delivery at term
I.D. Venizelos и соавт. [32] I.D. Venizelos et al. [32]	37	1/0	20	Шейные лимфати- ческие узлы Cervical lymph nodes	Нет No	Роды срочные Delivery at term
V. Phupong и соавт. [33] V. Phupong et al. [33]	28	1/0	8	Надключичные лимфатические узлы Supraclavicular lymph nodes	Да Yes	38 нед 38 weeks
J. Alijotas-Reig и соавт. [8] J. Alijotas-Reig et al. [8]	31	3/2	5	Мезентериальные лимфатические узлы Mesenteric lymph nodes	Нет No	Спонтанный аборт* Spontaneous abortion*

*В последующем пациентка без осложнений выносила и родила двоих здоровых детей без рецидива болезни Кикучи—Фуджимото.

*Subsequently, the patient gave birth without complications to two healthy children without Kikuchi—Fujimoto disease relapses.

Частота кожных проявлений у пациентов с БКФ может достигать 30 % [3, 21]. В одном из самых больших обзоров А. Atwater и соавт. указывается, что проявления на коже могут быть разными: от распространенной эритематозной сыпи до локализованных язвенных дефектов [34]. При гистологическом исследовании кожи 16 пациентов с БКФ описаны лимфогистиоцитарная инфильтрация в дерме, некроз отдельных кератиноцитов, кариорексис, отложения муцина и панникулит. У 75 % пациентов было обнаружено повреждение дермо-эпидермального сочленения [35]. Высыпания у пациентки К. с учетом хронологической связи с приемом нового препарата, наиболее вероятно, имеют токсико-аллергическую природу, однако за отсутствием гистологического анализа кожи нельзя полностью исключить кожное проявление БКФ.

У пациентов с БКФ повышен риск аутоиммунных осложнений. Так, ретроспективно изучая данные 480 пациентов, Н. Jung и соавт. установили, что частота аутоиммунных осложнений составила 2,7 % ($n = 13$) [36]. В основном развиваются аутоиммунные заболевания соединительной ткани, и вероятность их появления не зависит от клинических признаков БКФ [36, 37].

Тромбоцитопения относится к редким аутоиммунным осложнениям БКФ. Так, в работе С.У. Cheng и соавт. среди 148 пациентов лишь у 8 (5,4 %) выявлена умеренная тромбоцитопения [38]. Сочетания тяжелых аутоиммунных цитопений с БКФ чрезвычайно редки и ограничиваются наблюдениями за отдельными пациентами. В приведенных работах отмечен спонтанный регресс цитопении без потребности в иммуносупрессивной терапии [39–41]. Вероятнее всего, БКФ — это

следствие общей иммунологической нестабильности, которая может проявляться в виде доброкачественной лимфаденопатии, цитопении и их сочетаний.

Глюкокортикостероиды относятся к наиболее эффективным препаратам для купирования проявлений БКФ. Преимущественно используют короткие курсы лечения преднизолоном в дозе 0,5–1 мг/кг, хорошо действовавшие и у представленных пациенток. В редких случаях БКФ осложняется вторичным гемофагоцитарным синдромом. Последний при БКФ похож на синдром макрофагальной активации — состояние, которое развивается как осложнение системных заболеваний соединительной ткани. Терапия глюкокортикостероидами, как правило, эффективна [3, 42–44]. При резистентных формах вторичного гемофагоцитарного синдрома описан положительный эффект от цитостатического лечения этопозидом [45, 46].

В период беременности течение иммунных заболеваний может меняться. БКФ у пациентки Д. не рецидивировала, хотя наблюдения за отдельными больными показали, что при беременности рецидивы возможны. Часть пациенток могут нуждаться в терапии глюкокортикостероидами [8, 32, 33, 47]. В других публикациях сообщается, что БКФ не влияла на течение беременности, здоровье матери и ребенка [8, 33, 47–49]. В табл. 2 указаны возраст, локализация лимфаденопатии у пациенток с рецидивом БКФ во время беременности. Причину, по которой у пациентки Д. беременность привела к временному разрешению БКФ, еще предстоит выяснить.

Нарушение работы кишечника при БКФ не описано. Вероятно, диарея, усиливающаяся при приступе БКФ у пациентки Д., — проявление семейной ферментопатии.

Заключение

Дифференциальный диагноз БКФ необходимо проводить со злокачественными заболеваниями системы крови. Преднизолон относится к эффективным

препаратам патогенетической помощи. Представленные наблюдения подтверждают, что БКФ относится к заболеваниям с благоприятным прогнозом, в том числе при рецидивирующем течении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;(35):379–80.
- Fujimoto Y., Kojima Y., Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika* 1972;(20):920–7.
- Dumas G., Prendki V., Haroche J. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(24):372–82. DOI: 10.1097/MD.0000000000000220
- Tanaka T., Ohmori M., Yasunaga S. et al. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54(3):246–53. DOI: 10.1034/j.1399-0039.1999.540305.x
- Лукманова Л.З., Тюрин А.В. Лимфаденит Кикучи–Фуджимото в дебюте системной красной волчанки. *Клиницист* 2018;12(1):81–2.
- Lukmanova L.Z., Tyurin A.V. Kikuchi–Fujimoto lymphadenitis in the onset of systemic lupus erythematosus. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(1):81–2. (In Russ.).
- Ковригина А.М. Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи–Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2021;14(1):80–90.
- Kovrigina A.M. Comparative pathomorphological characteristics of changes in the lymph nodes in Kikuchi–Fujimoto disease and autoimmune diseases occurring with lymphadenopathy (own data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):80–90. (In Russ.).
- Dorfman R.F., Berry G.J. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5(4):329–45.
- Aljotas-Reig J., Casellas-Caro M., Ferrer-Oliveras R. et al. Recurrent Kikuchi–Fujimoto disease during pregnancy: report of case evolving into systemic lupus erythematosus and review of published work. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(4 Pt 2):595–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00727.x
- Yasukawa K., Matsumura T., Sato-Matsumura K.C. et al. Kikuchi's disease and the skin: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2001;144(4):885–9. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04151.x
- Sekiguchi S., Yamamoto Y., Hatakeyama S., Matsumura M. Recurrent aseptic meningitis associated with Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): a case report and literature review. *Intern Med* 2021;60(11):1779–84. DOI: 10.2169/internalmedicine.6494-20
- Ficko C., Andriamanantena D., Dumas G. et al. Maladie de Kikuchi–Fujimoto: une cause inhabituelle de méningite lymphocytaire [Kikuchi's disease: An unusual cause of lymphocytic meningitis (In French)]. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(11):912–3. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.11.007
- Дорош О.И., Стегницка М.В., Петрончак О.А. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: особенности диагностики и клинического течения. *Современная педиатрия. Украина* 2019;8(104):71–82. DOI: 10.15574/SP.2019.104.71
- Dorosh O.I., Stegnitska M.V., Petronchak O.A. Kikuchi–Fujimoto disease: features of diagnosis and clinical course. *Sovremennaya pediatriya. Ukraina = Modern Pediatrics. Ukraine* 2019;8(104):71–82. (In Russ.). DOI: 10.15574/SP.2019.104.71
- Kuo T.T. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19(7):798–809. DOI: 10.1097/00000478-199507000-00008
- Medeiros L.J., Miranda R.N. Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas. 2nd edn. Print Book & E-Book, 2017.
- Bosch X., Guilabert A., Miquel R., Campo E. Enigmatic Kikuchi–Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141–52. DOI: 10.1309/YF08-1L4T-KYVW-YVPQ
- Shrestha D., Dhakal A.K., Shiva R.K. et al. Systemic lupus erythematosus and granulomatous lymphadenopathy. *BMC Pediatr* 2013;13:179. DOI: 10.1186/1471-2431-13-179
- Hutchinson C.B., Wang E. Kikuchi–Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):289–93. DOI: 10.5858/134.2.289
- O'Malley D.P., George M.D., Tracy I. et al. Benign and reactive conditions of lymph node and spleen. American registry of pathology and AFIP. Washington, 2009.
- Pileri S.A., Pileri A., Yasukawa K. et al. The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol* 2005;114(1):27–9. DOI: 10.1016/j.clim.2004.03.022
- Graef E., Magliulo D., Hollie N. et al. Clinical characteristics of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus: a case control study from a tertiary care center [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(suppl 10).
- Kuo T.T. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14(9):872–6. DOI: 10.1097/00000478-199009000-00009
- Shapira Y., Weinberger A., Wysesbeek A.J. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996;15(4):335–8. DOI: 10.1007/BF02230354
- Song J.Y., Lee J., Park D.W. et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009;13(3):322–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.06.022
- Chiu C.F., Chow K.C., Lin T.Y. et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein–Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6):774–81. DOI: 10.1309/1A6Y-YCKP-5AVF-QTYR
- Kucukardali Y., Solmazgul E., Kunter E. et al. Kikuchi–Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):50–4. DOI: 10.1007/s10067-006-0230-5
- Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. *Онкогематология* 2020;15(4):52–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64
- Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):52–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64
- Yilmaz M., Mamanov M.A., Rashidov R. et al. Редкое наблюдение шейной лимфаденопатии: болезнь Кикучи–Фуджимото. *Вестник оториноларингологии* 2012;77(1):65–6.
- Yilmaz M., Mamanov M.A., Rashidov R. et al. Rare case of cervical lymphadenopathy: Kikuchi–Fujimoto disease. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2012;77(1):65–6. (In Russ.).
- Menasce L.P., Banerjee S.S., Edmondson D., Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi–Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. *Histopathology* 1998;33(3):248–54. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00469.x

29. Ramkumar A. Kikuchi–Fujimoto disease as a differential diagnosis for cervical lymphadenopathy in India: a case report and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 63(Suppl 1):110–2. DOI: 10.1007/s12070-011-0218-6
30. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1997. A 24-year-old woman with cervical lymphadenopathy, fever, and leukopenia. *N Engl J Med* 1997;336(7):492–9. DOI: 10.1056/NEJM199702133360708
31. Nieman R.B. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990;335(8684):295. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90116-m
32. Venizelos I.D., Vakalopoulou S., Sioutopoulou D., Garipidou V. Recurrent Kikuchi's disease during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(4):406–7. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.0475b.x
33. Phupong V., Poomtavorn Y. Kikuchi disease during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(6):393–6. DOI: 10.1007/s00404-006-0197-0
34. Atwater A.R., Longley B.J., Aughenbaugh W.D. Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(1):130–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.012
35. Kim J.H., Kim Y.B., In S.I. et al. The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: a comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. *Hum Pathol* 2010;41(9):1245–54. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.02.002
36. Jung H.J., Lee I.J., Yoon S.H. Risk assessment of recurrence and autoimmune disorders in Kikuchi disease. *Risk Manag Healthc Policy* 2020;13:1687–93. DOI: 10.2147/RMHP.S271283
37. Sopeña B., Rivera A., Vázquez-Triñanes C. et al. Autoimmune manifestations of Kikuchi disease. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6):900–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.001
38. Cheng C.Y., Sheng W.H., Lo Y.C. et al. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(5):366–71. DOI: 10.1016/S1684-1182(10)60058-8
39. De Luca A., Parizel A., Fromont G. et al. High procalcitonin and thrombocytopenic purpura in a case of Kikuchi–Fujimoto disease. *Arch Pediatr* 2015;22(6):602–4. DOI: 10.1016/j.arcped.2013.04.016
40. Kim W.Y., Choi J.J., Kang H.C. et al. A Case Report of Kikuchi–Fujimoto disease with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Fam Med* 2010;31(1):51–5. DOI: 10.4082/kjfm.2010.31.1.51
41. Halawa A.R.R., Ahmad M.K., Nashwan A.J. An atypical presentation of Kikuchi–Fujimoto disease: a case report & literature review. *Clin Case Rep* 2020;8(12):3515–9. DOI: 10.1002/ccr3.3373
42. Vithoosan S., Karunarathna T., Shanjeeban P. et al. Kikuchi–Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13(1):173. DOI: 10.1186/s13256-019-2100-1
43. Nishiwaki M., Hagiya H., Kamiya T. Kikuchi–Fujimoto disease complicated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Med Okayama* 2016;70(5):383–8. DOI: 10.18926/AMO/54597
44. Lee S.M., Lim Y.T., Jang K.M. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with recurrent Kikuchi–Fujimoto disease. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38(3):245–50. DOI: 10.12701/yujm.2020.00654
45. Duan W., Xiao Z.H., Yang L.G., Luo H.Y. Kikuchi's disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(51):e23500. DOI: 10.1097/MD.00000000000023500
46. Mahadeva U., Allport T., Bain B., Chan W.K. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53(8):636–8. DOI: 10.1136/jcp.53.8.636
47. Altuntas F., Sari I., Canoz O. Kikuchi–Fujimoto disease: a rare but important cause of fever and lymphadenopathy in pregnant women. *Am J Hematol* 2006;81(2):118–20. DOI: 10.1002/ajh.20495
48. DuBois R.E., Bondell S., Krissman P.H. Kikuchi–Fujimoto syndrome during pregnancy. *South Med J* 1991;84(8):1029–30. DOI: 10.1097/00007611-199108000-00020
49. Piccirillo J.F., Lanza D.C., Stasio E.A., Moloy P.J. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(7):800–2. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870190112024

Благодарность

Авторы благодарят врача-патологоанатома патологоанатомического отделения клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России Елену Ефремовну Леенман за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment

The authors would like to thank Elena Efremovna Leenman, the pathologist of the pathoanatomical department of clinical molecular morphology of the Clinic named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, for help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.Ю. Маркова, Н.Б. Михайлова, А.С. Тер-Григорян, Ю.А. Криволапов: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko, V.V. Baykov, A.Yu. Markova, N.B. Mikhailova, A.S. Ter-Grigoryan, Yu.A. Krivolapov: concept and design development, data collection, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

В.В. Байков / V.V. Baykov: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

Н.Б. Михайлова / N.B. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

Ю.А. Криволапов / Yu.A. Krivolapov: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 25.07.2022. Принята к публикации: 19.08.2022.

Article submitted: 25.07.2022. Accepted for publication: 19.08.2022.