

СИНДРОМ МАРШАЛЛА В ПРАКТИКЕ ИНФЕКЦИОНИСТА И ПЕДИАТРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.В. Бабаченко, Н.С. Тянь, М.А. Иванова, Е.В. Шарипова, Т.Л. Беликова

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Marshall's syndrome in the practice of infection disease doctor and pediatrician (clinical case)

I.V. Babachenko, N.S. Tian, M.A. Ivanova, E.V. Sharipova, T.L. Belikova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

На основании литературных источников даны современные представления о синдроме Маршалла у детей, а также основные клинико-лабораторные критерии диагностики этого синдрома. Описан клинический случай синдрома Маршалла у мальчика 3 лет 6 месяцев, инфицированного вирусом герпеса человека 6 типа. На примере клинического случая приведены дифференциально-диагностические критерии синдрома Маршалла и активных герпес-вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: дети с рекуррентными респираторными инфекциями, синдром Маршалла, активные герпес-вирусные инфекции, дифференциальная диагностика.

Введение

Дети с рекуррентными респираторными инфекциями являются серьезной проблемой практической педиатрии в связи с частым обращением за медицинской помощью, социальной дезадаптацией вследствие невозможности посещения детских дошкольных учреждений, часто необоснованным назначением им антибактериальных или иммуномодулирующих препаратов, что способствует росту антибиотикорезистентности бактериальных патогенов, дисбиотическим нарушениям, формированию хронической соматической патологии [1]. Причиной частых респираторных заболеваний у детей нередко являются хронические активные герпес-вирусные инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6 типа [1].

Другой причиной рекуррентных респираторных заболеваний может явиться аутовоспалительный синдром Маршалла (или PFAPA синдром), возникающий преимущественно у детей дошкольного возраста. Он характеризуется периодической лихорадкой (periodic fever), афтозным стоматитом (aphthous stomatitis), фарингитом (pharyngitis) и увеличением шейных лимфоузлов (adenitis). Аббревиатура основных клинических проявлений ле-

Abstract

On the basis of literary sources, modern ideas about Marshall syndrome in children are given, as well as the main clinical and laboratory criteria for the diagnosis of this syndrome. A clinical case of Marshall syndrome in a boy 3 years 6 months infected with human herpes virus type 6 is described. Differential diagnostic criteria of Marshall syndrome and active herpesvirus infections in children are presented on the example of a clinical case.

Key words: children with recurrent respiratory infections, Marshall syndrome, active herpesvirus infections, differential diagnosis.

жит в основе названия — PFAPA синдром, другое название заболевания было дано в честь французского врача Gary Marshall, который первым описал в 1987 г. 12 клинических случаев [2].

Синдром Маршалла распространен по всему миру. Преобладания этнических групп отмечено не было. Частота регистрации в отдельных описываемых кагортах детей составляет 2,3 на 10 000 детей [3]. Однако действительное число случаев значительно выше. К заболеванию более предрасположены мальчики. Манифестирует синдром Маршалла обычно в возрасте от 2 до 5 лет, хотя описаны случаи более раннего и позднего (у взрослых) начала [4]. Были описаны семейные случаи синдрома Маршалла, но генетическая причина их возникновения не установлена [5].

Синдром Маршалла считают гетерогенным генетически обусловленным заболеванием, но конкретный мутантный ген не выявлен, что затрудняет генетическую диагностику и отличает заболевание от известных моногенных заболеваний, связанных с мутациями в определенных генах, в том числе MEFV при семейной средиземноморской лихорадке или NLRP3 — при криопиринассоциированных периодических синдромах (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes — CAPS) [6].

Основным звеном патогенеза является гиперактивация врожденного (антиген независимо) иммунитета и гиперпродукция острофазовых белков (С-реактивный белок — СРБ), а также характерная для острого воспаления реакция крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, высокая СОЭ. Основным медиатором воспаления — интерлейкин 1 (IL-1) продуцируется без прямого участия микробов или вирусов в образованных в нейтрофилах и макрофагах белковых комплексах — инфламмосомах. Обсуждается роль гиповитаминоза Д в качестве триггера рецидивов синдрома Маршалла [7].

Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью приступов. В половине случаев родители больного могут предсказать день начала следующего приступа. Катаральный синдром не характерен. Интервалы между атаками составляют от 2 до 7 недель и со временем могут удлиняться. Спонтанное разрешение фебрильной атаки наблюдается через 3–6 дней [8]. Полный набор признаков, давший название синдрому, наблюдается менее чем в половине случаев. Наиболее часто встречающиеся симптомы (от 70 до 90%) — фарингит или тонзиллит и шейный лимфаденит. По окончании эпизода отмечается быстрая регрессия лимфаденопатии. Афтозный стоматит наблюдается в первый день приступа у половины больных [4, 9]. Во время фебрильной атаки отмечается лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, повышение уровня СРБ. Прокальцитонин — в пределах нормы [10]. После окончания приступа наблюдается быстрая нормализация лабораторных показателей. Этиологическое обследование пациента может не давать положительных результатов или выявлять вирусные или бактериальные патогены, связь с которыми у больных с PFAPA синдром не установлена. Диагностические критерии заболевания были впервые сформулированы Gary Marshall и модифицированы спустя 10 лет Kenneth Thomas [11]. К ним относятся вышеперечисленные клинические симптомы, а также сроки начала заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет), наличие бессимптомных интервалов, нормальный рост и развитие ребенка. Для установления диагноза необходимо также исключить циклическую нейтропению. Дополнительным критерием диагностики является быстрый ответ на терапию глюкокортикостероидами [12]. Окончательный клинический диагноз, как правило, устанавливает врач-ревматолог.

В настоящее время основные цели лечения при синдроме Маршалла — это контроль фебрильных атак и увеличение интервалов между периодами обострения. Применение глюкокортикостероидов (преднизолон в расчете 1–2 мг/кг/сут) позволяет разрешить симптомы в течение нескольких часов, но не предотвращает рецидивы. На фоне приема преднизолона отмечают укорочение бессимптом-

ных интервалов и уменьшение тяжести атак [4, 9, 12]. При резистентности к терапии применяют хирургическое лечение (тонзиллэктомия или адено-тонзиллэктомия), что предупреждает новые атаки. При сохранении фебрильных атак возможно применение антагониста IL-1 Анакинры [6]. Синдром Маршалла считается доброкачественным заболеванием. Спонтанное его разрешение наблюдается спустя 4–8 лет. Синдром Маршалла, в отличие от других аутовоспалительных заболеваний, не приводит к формированию амилоидоза [13].

Клинический случай

Приводим результаты собственного наблюдения ребенка с синдромом Маршалла. Мальчик, 3 лет 6 мес., поступил в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в первые сутки от начала заболевания с жалобами на лихорадку до 39°C, боль в горле.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов, протекавших физиологически. Родился доношенным, период новорожденности — без особенностей. Растет и развивается в соответствии с возрастом. Страдает пищевой аллергией на белок коровьего молока в легкой степени тяжести. Привит по возрасту. Семейный анамнез: у матери мальчика в детстве отмечались частые (ежемесячные) заболевания с фебрильной лихорадкой и болями в горле; у бабушки — болезнь Крона.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения до 2 лет ребенок болел редко. В августе 2017 г. перенес инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса 6 типа. С октября по декабрь 2017 г. наблюдалось 3 эпизода респираторных инфекций, получал симптоматическое лечение амбулаторно. С апреля 2018 г. ежемесячно отмечались эпизоды лихорадки до 40°C, при этом мальчику диагностировали острый тонзиллит или фарингит. На рисунке представлены даты эпизодов госпитализаций ребенка и максимальных уровней лихорадки в описанные периоды по данным выписных справок. С более легкими проявлениями острых респираторных заболеваний, не сопровождавшихся гипертермией, мальчик лечился дома симптоматически.

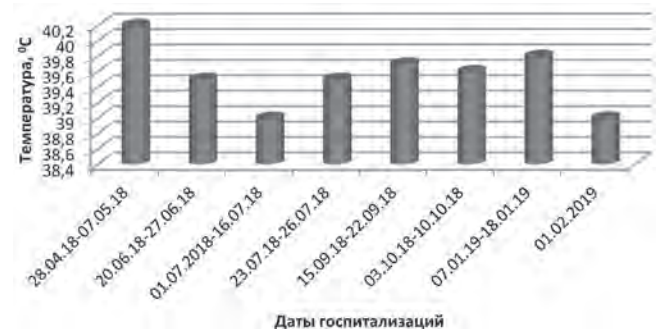


Рис. Периоды госпитализации ребенка и максимальные уровни лихорадки

Данные обследования ребенка в периоды предшествующих госпитализаций, указанные в выписных справках, представлены в таблице. Обращают на себя внимание высокие уровни СРБ во всех случаях (от 96,8 мг/л до 147,5 мг/л), ускоренная СОЭ (от 24 мм/ч до 46 мм/ч) в 3 случаях из 4, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 12% – 21%. Длительность госпитализаций составляла преимущественно 7 – 10 дней. Период третьей госпитализации был удлинён в связи с сопутствующим заболеванием. Антибактериальные препараты назначались каждый раз с учетом выраженных воспалительных изменений: цефтриаксон в течение 10 дней, цефуроксим – 8 дней, цефтазидим + амикацин – 14 дней, цефазолин – 3 дня с переходом на меронем в течение 10 дней соответственно.

В межприступный период ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Последнее ухудшение состояния, потребовавшее госпитализации в клинику ДНКЦИБ, отмечалось 01.02.2019 г. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на вялость, снижение аппетита. При осмотре задняя стенка глотки гиперемирована, небные миндалины гипертрофированы до 3 степени, в лакунах – налет беловатого цвета. Периферические лимфоузлы шейной группы увеличены до 2 см в диаметре, безболезненные при пальпации. На верхушке сердца выслушивался нежный систолический шум, не распространявшийся за пределы сердца. По остальным органам и системам без особенностей.

Для уточнения генеза периодической лихорадки мальчик был обследован.

В клиническом анализе крови от 01.02.2019 г. умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с незначительным палочкоядерным сдвигом (WBC $12,5 \times 10^9/\text{л}$, RBC $4,49 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 125 г/л, PLT $166 \times 10^9/\text{л}$, NEU п/я 6%, с/я 67%, LYM 17%, MON 8%, EOS 2%, СОЭ 15 мм/ч). В биохимическом анализе крови от 02.02.2019 – высокий уровень СРБ (143,90 мг/л) при нормальном прокальцитонине (0,40 нг/мл), незначительное повышение АСТ (74 ед/л) при нормальном уровне АЛТ (24 ед/л).

В процессе дифференциальной диагностики исключались острая респираторная инфекция (ПЦР отделяемого из зева: РНК вирусов гриппа А, В, парагриппа, РС-вируса, риновируса, метапневмовируса, коронавируса, ДНК аденовируса, бокавируса, иммуноцитохимическое исследование отделяемого из зева на антиген аденовируса), активация герпес-вирусной инфекции (ПЦР крови: ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа, ИФА крови: IgM, IgG к ЦМВ, IgM VCA ВЭБ, IgG EA ВЭБ), острая бактериальная инфекция (уровень антистрептолизина-О (АСЛО), ПЦР крови на ДНК менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, ИФА крови на IgM к *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*, токсоплазм, *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*, посев из носо-, ротоглотки на флору). Получены отрицательные результаты. Также исключались онкогематологические заболевания (мазки крови из-

Таблица

Результаты обследования в предыдущие госпитализации по данным выписных справок

Показатели	28.04.18 – 07.05.18	20.06.18 – 27.06.18	01.07.18 – 16.07.18	07.01.19 – 18.01.19
Клинический анализ крови	RBC 4,06, HGB 109, PLT 171, WBC 8,9, NEU: п/я 21, с/я 42, LYM 19, MON 15, СОЭ 26	RBC 4,17, HGB 108, PLT 257, WBC 10,3, NEU п/я 12, с/я 50, LYM 25, MON 11, EOS 2, СОЭ 46	RBC 4,3, HGB 112, WBC 19,6, NEU с/я 82, LYM 10, MON 7, EOS 1, СОЭ 8	RBC 4,21, HGB 113, PLT 170, WBC 10,5, NEU п/я 18, с/я 47, LYM 26, MON 9, СОЭ 24
Биохимический анализ крови	АЛТ 21, АСТ 61, СРБ 105,6	АЛТ 13, АСТ 28, СРБ 96,8	АЛТ 18, АСТ 47, СРБ 147,5	АЛТ 26, АСТ 56, СРБ 144,9
ПЦР крови на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6	ДНК ВГЧ 6	Отрицательно	Не определяли	ДНК ВГЧ 6
ИФА крови: IgM, IgG к ЦМВ, IgM VCA, IgG EA ВЭБ	Отрицательно	Отрицательно	Не определяли	Отрицательно
УЗИ органов брюшной полости	Не выполняли	Не выполняли	Не выполняли	Умеренная гепатоспленомегалия

RBC – эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$), HGB – гемоглобин (г/л), PLT – тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$), WBC – лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), NEU – нейтрофилы: п/я – палочкоядерные (%), с/я – сегментоядерные (%), LYM – лимфоциты (%), MON – моноциты (%), СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час); АЛТ – аланинаминотрансфераза (ед/л), АСТ – аспаратаминотрансфераза (ед/л), СРБ – С-реактивный белок (мг/л), ПЦР – полимеразная цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ВГЧ 6 – вирус герпеса человека 6 типа, ИФА – иммуноферментный анализ, IgM – иммуноглобулин класса М, IgG – иммуноглобулин класса G, IgM VCA – иммуноглобулин класса М к вирусному капсидному антигену ВЭБ, IgG EA ВЭБ – иммуноглобулин класса G к раннему антигену ВЭБ, УЗИ – ультразвуковое исследование.

учены гематологом профильного стационара). В иммунограмме выраженных изменений не было выявлено. Выполнены инструментальные исследования функций внутренних органов. УЗИ органов брюшной полости: незначительная спленомегалия, добавочная доля селезенки. ЭКГ: изменение реполяризации в виде снижения амплитуды Т. ЭхоКГ: приклапанная пульмональная регургитация. На рентгенограммах органов грудной клетки и придаточных пазух носа, а также при УЗИ почек и мочевыводящих путей на момент исследования патологии выявлено не было. Ребенок был осмотрен ревматологом, которым был подтвержден предварительный диагноз «Синдром Маршалла». На фоне приема глюкокортикостероидов температура нормализовалась сразу, отмечалась быстрая нормализация СРБ и других маркеров воспаления. Ребенок был выписан с незначительными отклонениями в гемограмме и нормальными биохимическими показателями. На момент выписки в клиническом анализе крови от 12.02.19 – WBC $9,2 \times 10^9/\text{л}$, RBC $4,23 \times 10^{12}/\text{л}$, HGB 115 г/л, PLT $331 \times 10^9/\text{л}$, NEU п/я 3%, с/я 56%, LYM 38%, MON 1%, EOS 2%, СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови от 12.02.2019 – уровень СРБ 0,90 мг/л, АСТ 32 ед/л. За мальчиком продолжено наблюдение в динамике в условиях дневного стационара. В дальнейшем сохранялась цикличность течения заболевания. 25.02.2019 г. отмечался рецидив синдрома Маршалла: ребенок поступил в круглосуточный стационар с гипертермией до $40,0^\circ\text{C}$, при клиническом осмотре выделены явления афтозного стоматита, острого тонзиллита с гипертрофией небных миндалин 3 степени. При лабораторном обследовании в гемограмме нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 14% на фоне нормального уровня лейкоцитов и СОЭ. Уровень СРБ повышен до 57,2 мг/л. На фоне однократного введения преднизолона в объеме 30 мг (из расчета 2 мг/кг/сут) отмечались быстрое обратное развитие симптомов и нормализация лабораторных показателей. Длительность стационарного лечения составила 3 дня. На фоне кортикостероидной терапии отмечалось сокращение интервалов между фебрильными атаками до 2–2,5 недель. Следующий рецидив отмечался 16.03.2019 г. При поступлении лихорадил до $39,6^\circ\text{C}$, при осмотре обнаружены явления острого ринита, фаринготонзиллита и афтозного стоматита. В клиническом анализе крови нейтрофилез до 85% с палочкоядерным сдвигом до 24%, СОЭ – 23 мм/ч, уровень СРБ – 57 мг/л. В мазке отделяемого из зева на респираторные вирусы методом ПЦР выделены РНК риновируса (сопутствующей риновирусной инфекции). В первый и второй день от момента поступления был введен преднизолон из расчета 2 и 1 мг/кг/сут (30 мг и 15 мг

соответственно) с выраженным положительным эффектом. На третьи сутки мальчик был выписан из стационара с нормализацией клинических и лабораторных проявлений.

С учетом сокращения межприступного интервала рекомендовано проведение плановой тонзиллэктомии. После проведенной в июле 2019 г. аденононзиллэктомии фебрильные атаки не повторялись более 5 месяцев. В сентябре мальчик был госпитализирован в клинику ДНКЦИБ в связи с лихорадкой до фебрильных цифр и катаральным синдромом. В гемограмме отмечалась лейкопения до $3,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз до 76%, палочкоядерные нейтрофилы составили 5%. Уровень СРБ в пределах нормы (2 мг/л). Таким образом, имело место течение острой респираторной инфекции, проводилась симптоматическая терапия с положительным эффектом.

Особенностью данного клинического случая явилось то, что ребенок был инфицирован герпес-вирусом человека 6 типа (ВГЧ 6). В дальнейшем отмечался персистирующий характер течения герпес-вирусной инфекции (в крови методом ПЦР периодически обнаруживали ДНК вируса, незначительную тромбоцитопению (до $160 - 170 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалию; моноцитоз до 15% был зарегистрирован однократно за весь анализируемый период), однако для активных и персистирующих герпес-вирусных инфекций не характерна регулярность фебрильных атак, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, высокие уровни СРБ. В описанном клиническом случае не все лихорадочные атаки сопровождались выявлением вирусологических маркеров ВГЧ6, что свидетельствовало о сопутствующем характере персистирующей ВГЧ6-инфекции и не противоречило установленному основному диагнозу. Подтверждением наличия синдрома Маршала у ребенка была мгновенная положительная реакция на терапию глюкокортикостероидами и положительный эффект тонзиллэктомии.

Заключение

Синдром Маршалла является возможной причиной рецидивирующих лихорадок в детском возрасте. Учитывая клиническую картину заболевания, дети с данным синдромом зачастую наблюдаются педиатрами или инфекционистами. Им проводят лабораторное обследование, в том числе на герпес-вирусные инфекции, которые могут быть этиологическим фактором для частых заболеваний, что в ряде случаев требует проведения противовирусной терапии. В плане дифференциальной диагностики важно помнить, что четкая цикличность фебрильных атак, выраженная гипертермия, нейтрофилез с резким палочкоядерным сдвигом, высокий уровень СРБ не характерны для герпес-вирусных инфекций. Внимательный и под-

робный сбор анамнеза, анализ клинической картины и лабораторных данных могут помочь в ранней диагностике заболевания и избежать частых, необоснованных курсов антибактериальной или противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Назначенное лечение, подобранное индивидуально и в большинстве случаев включающее кортикостероиды, позволяет улучшить качество жизни как пациента, так и всей семьи.

Литература

1. Левина, А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина, И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Е.Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.
2. Marshall, G.S., Edwards, K. M., Butler, J., Lawton, A. R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *Journal Pediatr.* 1987; 110; 43-6.
3. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., Ymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192.
4. Иванова, И.Е. Синдром Маршалла у детей (PFAPA – синдром). Описание клинического случая / И.Е. Иванова // Здравоохранение Чувашии. — 2017. — № 2. — С. 65–71.
5. Theodoropoulou, K., Vanoni, F., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports.* 2016; 18 (4); 18.
6. Майданник, В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей / В.Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 63–74.
7. Nalbantoglu, A., Nalbantoglu, B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2019; 121; 55-57.
8. Edwards, K. M., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Textbook of Autoinflammation.* 2019; 541-561.
9. Hofer, M. Periodic Fever With Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA). *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases.* 2016; 11; 305-313.
10. Lazea, C., Manasia, R., Lazar, C., Damian, L. Procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA Syndrome). *Romanian Journal of Rheumatology.* 2016; 25; 3; 136-139.
11. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1999; 18 (1); 68-69.
12. Vanoni, F., Theodoropoulou, K., Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14 (1); 38.
13. Batu, E. D., Dedeoglu, F. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Auto-inflammatory Syndromes.* 2019; 213-226.

References

1. Levina A.S. The etiological structure of diseases in frequently ill children, depending on age./ A.S. Levina, I.V. Babachenko, N.V. Skripchenko, Ye.N. Imyanitov. // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2017. — T.62. №2. — S. 72-77
2. Marshall, G.S., Edwards, K. M., Butler, J., Lawton, A. R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *Journal Pediatr.* 1987; 110; 43-6.
3. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., Ymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192.
4. Ivanova, I. E. Marshall's syndrome in children (PFAPA-syndrome). Clinical case/ I. E. Ivanova// Zdravookhraneniye Chuvashii.- 2017.- №2.- S. 65-71.
5. Theodoropoulou, K., Vanoni, F., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports.* 2016; 18 (4); 18.
6. Maidannyk, V. G. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children/ V. G. Maidannyk// Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii.- 2013.- №3 (3).- S. 63-74.
7. Nalbantoglu, A., Nalbantoglu, B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2019; 121; 55-57.
8. Edwards, K. M., Hofer, M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Textbook of Autoinflammation.* 2019; 541-561.
9. Hofer, M. Periodic Fever With Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA). *Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases.* 2016; 11; 305-313.
10. Lazea, C., Manasia, R., Lazar, C., Damian, L. Procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA Syndrome). *Romanian Journal of Rheumatology.* 2016; 25; 3; 136-139.
11. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1999; 18 (1); 68-69.
12. Vanoni, F., Theodoropoulou, K., Hofer, M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology.* 2016; 14 (1); 38.
13. Batu, E. D., Dedeoglu, F. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Auto-inflammatory Syndromes.* 2019; 213-226.

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна — лаборант-исследователь отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Иванова Мария Александровна — врач 4 отделения клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-911-013-87-74, e-mail: bure1988@bk.ru

Шарипова Елена Витальевна — научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-747-57-18, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

Беликова Татьяна Леонидовна — заведующая 4 отделением клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-321-64-72; e-mail: belikovatl@mail.ru