

doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-244-251

Оригинальная статья / Original article

Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом

А.С. Юнусов^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7864-5608, e-mail: doctoradnan@mail.ru**Т.И. Гарашенко**^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru**П.И. Белавина**^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2495-539X, e-mail: belavinapolina@mail.ru**А.Г. Рязанская**¹, ORCID: 0000-0001-8985-3381**Е.В. Молодцова**¹, ORCID: 0000-0002-6785-3441**Я.М. Сапожников**^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: admin@otolar.ru¹ Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, стр. 2² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Актуальность. В настоящее время в литературе описано около 374 случаев синдрома Маршалла. По данным некоторых авторов, распространенность синдрома Маршалла составляет 2,3 на 10 000 детей, в целом эпидемиология PFAPA-синдрома в детской популяции неизвестна. **Цель.** Наше исследование является обоснованием хирургического лечения у детей с синдромом Маршалла. **Задачи.** Данное исследование дает сравнительную оценку эффективности тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии при данном синдроме и оценивает показатели качества жизни до и после хирургического лечения. **Материалы и методы.** В исследование были включены 26 пациентов с синдромом Маршалла, из которых 18 пациентам выполнена адено-тонзиллэктомия и 8 пациентам – двусторонняя тонзиллэктомия. Также описан клинический случай типичного проявления синдрома Маршалла и представлены катamnестические результаты эффективности хирургического лечения при синдроме Маршалла. В ходе работы был разработан адаптированный опросник для оценки качества жизни родителей детей с синдромом Маршалла. **Результаты.** Результатом проведенной работы является тот факт, что в отношении купирования PFAPA-синдрома у детей дошкольного и младшего школьного возраста более эффективна аденотонзиллэктомия (88,2%), при этом тонзиллэктомия была эффективной только у 55,6% пациентов. **Вывод.** Для решения вопросов диагностики и лечения синдрома Маршалла необходим мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Юнусов А.С., Гарашенко Т.И., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В., Сапожников Я.М. Результаты хирургического лечения детей с PFAPA-синдромом. *Медицинский совет.* 2019;(17):244-251. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-244-251.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Маршалла, детский возраст, тонзиллит, тонзиллэктомия

Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome

Adnan S. Yunusov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7864-5608, e-mail: doctoradnan@mail.ru**Tat'yana I. Garashchenko**^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru**Polina I. Belavina**^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2495-539X, e-mail: belavinapolina@mail.ru**Anna G. Ryazanskaya**¹, ORCID: 0000-0001-8985-3381**Ekaterina V. Molodtsova**¹, ORCID: 0000-0002-6785-3441**Yakov M. Sapozhnikov**^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8421-7212, e-mail: admin@otolar.ru¹ Clinical Research Centre for Otorhinolaryngology to the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russia

Abstract

Rationale. Currently, the literature describes about 374 cases of Marshall syndrome. According to some authors, the prevalence of Marshall syndrome is 2.3 per 10,000 children, in general, the epidemiology of PFAPA syndrome in the pediatric population is unknown. **Purpose.** The aim of our study is to justify surgical treatment in children with Marshall syndrome. **Objectives.** The objectives of this study are to give a comparative assessment of the effectiveness of tonsillectomy and adenotonsillectomy for this syndrome and to evaluate the quality of life indicators before and after surgical treatment. **Materials and methods.** The study included 26 patients with Marshall syndrome, of which 18 patients underwent adenotonsillectomy and 8 patients underwent bilateral tonsillectomy. A clinical case of a typical manifestation of Marshall syndrome is also described, and follow-up results of the effectiveness of surgical treatment for Marshall syndrome are presented. In the course of the work, an adapted questionnaire was developed to assess the quality of life of parents of children with Marshall syndrome. **Results.** The result of our work is the

fact that in relation to the relief of PFAPA-syndrome, children of preschool and primary school age have more effective adenotonsillectomy (88.2%), while tonsillectomy was effective only in 55.6% of patients. **Conclusion.** A multidisciplinary approach is required to address the diagnosis and treatment of Marshall syndrome.

Keywords: Marshall syndrome, childhood, recurrent fever, tonsillitis, tonsillectomy

For citation: Yunusov A.S., Garashchenko T.I., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Molodtsova E.V., Sapozhnikov I.M. Results of surgical treatment of children with PFAPA syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(17):244-251. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-244-251.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром PFAPA (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis) в настоящее время является проблемой в ЛОР-педиатрии, т. к. некоторое время назад многие специалисты рассматривали его как орфанное заболевание. Очевидно, что этот синдром становится более актуальным в практике врачей-оториноларингологов и педиатров, что связывают с системными аутовоспалительными заболеваниями, включающими в себя семейные периодические лихорадки (периодическую болезнь, синдром Макла – Уэллса и др.). Впервые PFAPA-синдром был описан в 1987 г. G.S. Marshall et al. Авторы отметили у 12 пациентов до 5 лет повторяющиеся приступы лихорадки, периодичность которых варьировала от 2 до 12 нед. Длительность лихорадки составляла от 3 до 5 дней, лихорадка купировалась только после приема глюкокортикоидов. У большинства пациентов приступ лихорадки сопровождался афтозным стоматитом, тонзиллофарингитом, лимфаденопатией, абдоминальными болями, тошнотой и ознобом. При этом никаких иммунодефицитных нарушений, а также признаков бактериальной, вирусной или грибковой инфекции у них не было. В межприступные промежутки дети чувствовали себя здоровыми. Изначально описанное состояние было обозначено как синдром Маршалла [1]. Спустя некоторое время после подробного описания Н.М. Feder название «синдром Маршалла» было изменено на название «FAPA» (Fever, Adenitis, Pharyngitis, Aphthous stomatitis), а в 1989 г. к аббревиатуре добавили букву P, которая обозначает периодический характер синдрома [2, 3].

Причины возникновения синдрома Маршалла до сих пор не выяснены. Некоторые авторы предполагают, что синдром носит воспалительный характер – из-за купирования приступов лихорадки с помощью глюкокортикоидов, а также высокого уровня цитокинов во время подъема температуры [4, 5].

Эпидемиология PFAPA-синдрома в детской популяции неизвестна, но, по некоторым данным, распространенность его составляет 2,3 на 10 000 детей [6]. PFAPA-синдром в детском возрасте встречается чаще, чем диагностируется [7, 8]. Регулярные подъемы температуры при PFAPA-синдроме обычно начинаются в возрасте от 2 до 5 лет [9], но могут встречаться и в более раннем возрасте [6, 10]. В последнее время появились сообщения о воз-

можности наличия синдрома Маршалла у взрослых и подростков [12]. Существует предположение, что к заболеванию более склонны мальчики и мужчины, вне зависимости от этнического фактора [13].

Диагностика и лечение синдрома Маршалла являются актуальной проблемой не только современной оториноларингологии, но и педиатрии, требуют индивидуального подхода. Диагноз «синдром Маршалла» ставится на основании таких диагностических критериев, как: фебрильная лихорадка при отсутствии клинической картины вирусной/бактериальной/грибковой инфекций; афтозный стоматит, тонзиллофарингит; шейный лимфаденит, также нормальный рост и развитие пациента. Диагностическим критерием можно считать купирование лихорадки с помощью глюкокортикоидов. Перечисленные критерии диагностики синдрома Маршалла могут встречаться и при других моногенных периодических лихорадках, в связи с чем необходимо проведение дополнительных лабораторных и генетических обследований [14–17]. Дифференциальную диагностику PFAPA-синдрома проводят со следующими аутовоспалительными синдромами: циклическая нейтропения, синдром семейной средиземноморской лихорадки, синдром гипериммуноглобулинемии D, TRAPS-синдром (TNF-receptor associated periodic syndrome) и др.

Существует несколько направлений лечения синдрома Маршалла, а именно: консервативное лечение в период приступа фебрильной лихорадки; лечение, направленное на предупреждение возникновения синдрома в межприступном периоде, а также хирургическое лечение.

Hofer et al. в 2014 г. сообщили о 301 пациенте с PFAPA-синдромом, которые участвовали в исследовании, из них 147 получали глюкокортикоидную терапию. После введения однократной дозы стероидов у 93 из 147 пациентов наблюдалось быстрое разрешение приступа фебрильной лихорадки, в то же время 46 пациентам потребовалось повторное введение препарата, однако у 8 пациентов глюкокортикоидная терапия не дала положительных результатов [18]. В зарубежной литературе ряд авторов (Tasher D., 2008; Aviel Y.B., 2016) приводят данные об успешном использовании колхицина у пациентов с синдромом Маршалла (PFAPA). Использование колхицина при синдроме Маршалла обусловлено тем, что клиническая картина и лабораторные данные сходны со таковыми при средиземноморской лихорадке, при лече-

нии которой этот препарат применяется много лет. В тех случаях, когда колхицин эффективен у пациентов с предполагаемым диагнозом «синдром Маршалла», следует провести дифференциальную диагностику со средиземноморской лихорадкой.

В 1992 г. Н.М. Feder впервые предложил использовать в качестве профилактического лечения пациентов с синдромом Маршалла циметидин [19]. В исследовании, проведенном Thomas et al. в 2017 г., сообщается об эффективности циметидина у 43% наблюдаемых в группе из 28 пациентов с синдромом Маршалла (осуществлялся телефонный опрос родителей) [20]. По данным Wurster et al., суточная доза в 20–40 мг/кг циметидина в качестве симптоматической терапии обладала положительным эффектом только у 6 из 25 пациентов с синдромом Маршалла, а у остальных лечение признано неэффективным [21].

В исследовании, проведенном Stojanov et al., указывается, что интерлейкин-1 играет центральную роль в патогенезе синдрома Маршалла. В группе из 5 детей с синдромом Маршалла прием разовой дозы антагониста IL-1 (Анакинра) на второй день отмечено ослабление фебрильного приступа, улучшение общей клинической картины заболевания и лабораторных показателей [19]. Несмотря на опубликованные сообщения, блокаторы IL-1 для лечения синдрома Маршалла используются достаточно ограниченно из-за отсутствия рандомизированных исследований.

Показаниями для хирургического лечения являются частота и тяжесть приступов фебрильной лихорадки, а также неэффективность консервативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В детском оториноларингологическом отделении ФГБУ НКЦО ФМБА России на стационарном лечении

● **Таблица.** Клинические проявления при синдроме Маршалла в период обострения заболевания

● **Table.** Clinical manifestations of Marshall syndrome during an exacerbation of the disease

Симптом	Количество пациентов с синдромом Маршалла	
	Абс.	%
Тонзиллит:		
• катаральный	6	23
• фолликулярный	1	3,9
• лакунарный	19	73,1
Лимфаденит:		
• шейный	10	38,5
• не отмечали	16	61,5
Афтозный стоматит	15	57,7
Абдоминальная боль	2	7,7
Головная боль	1	3,9
Артралгия	2	7,7

находились 26 пациентов в возрасте от 2 лет 2 мес. до 16 лет 10 мес. (средний возраст – 7 лет 5 мес.) с диагнозом «синдром Маршалла» с 2015 по 2019 г. Давность заболевания составила от 1 года до 6 лет. Катамнестический период наблюдения составил 4 года. До госпитализации пациентам выполнены иммунологические и генетические обследования для исключения генетически детерминированных лихорадочных синдромов, проведены консультации ревматологом, иммунологом.

Клиническое обследование пациентов включало в себя: тщательный сбор анамнеза, оториноларингологический осмотр с использованием эндоскопической оптики, лабораторное обследование (АСЛ-О, ревматоидный фактор, СРБ, общий клинический анализ крови), микробиологическое исследование. У всех пациентов отмечались симптомы, представленные в *таблице*.

У 100% пациентов отмечался острый тонзиллит, при этом преобладали в большинстве случаев лакунарные формы воспаления (73,1%). Шейный лимфаденит диагностировался у 38,5% пациентов, афтозный стоматит – у 57,7% пациентов. Такие симптомы, как головная боль, боль в животе и артралгия отмечались у небольшого количества пациентов (соответственно у 3,9, 7,7 и 7,7%).

В стационаре также проведено анкетирование родителей пациентов, которое позволяет лечащему врачу оценить влияние синдрома Маршалла на качество жизни ребенка и родителей (*рис. 1*). Данный опросник помогает врачу определиться с диагнозом, т. к. он ставится только на основании клинической картины заболевания.

В связи с тем, что пациентам многократно проводилась терапия глюкокортикостероидами, как первый этап лечения выполнено хирургическое вмешательство (тонзиллэктомия, аденотонзиллэктомия). Всем пациентам с синдромом Маршалла в послеоперационном периоде назначена антибактериальная и симптоматическая терапия (обезболивающие препараты). Средний срок пребывания в стационаре составил 5 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем 26 пациентам с синдромом Маршалла проведено хирургическое лечение (9 пациентам – двусторонняя тонзиллэктомия, 17 пациентам – аденотонзиллэктомия). У всех пациентов в анамнезе отмечались частые приступы фебрильной лихорадки с коротким межприступным периодом и неэффективность проводимого лечения.

Согласно проведенному опросу уровень качества жизни пациентов, по мнению родителей, составил в среднем 75 баллов (по 100-балльной шкале), что свидетельствует о значительном снижении качества жизни детей.

Катамнестическое наблюдение за пациентами из группы с PFAPA-синдромом составляло от 1 года до 4 лет. Осмотр пациентов проводился спустя 6 мес., 12 мес. после операции, а в последующем контроль состояния пациентов осуществлялся 1 раз в год в течение 3 лет либо дистанционно (при невозможности посещения поликлиники ФГБУ НКЦО ФМБА России).

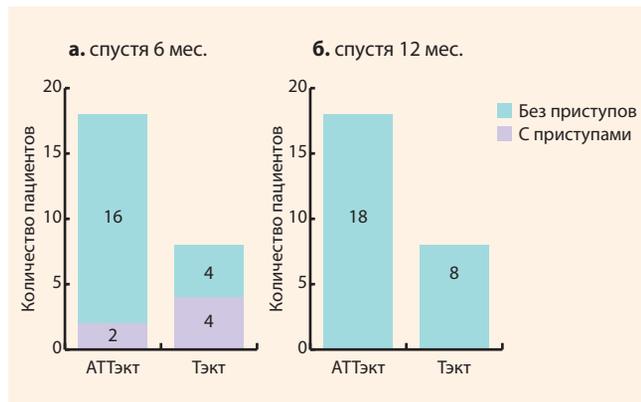
- **Рисунок 1.** Адаптированный опросник для оценки качества жизни, разработанный M.S. Benninger (1997)
- **Figure 1.** Adapted quality of life questionnaire developed by M.S. Benninger (1997)

Оценка влияния синдрома Маршалла у ребенка на качество жизни родителей
Анкета модифицированная, разработанная M.S. Benninger (1997)

Ф. И. О. ребенка _____
 № истории болезни _____
 Возраст (дата рождения) _____ Пол _____ Вес _____ Рост _____
 Дата поступления _____ Дата выписки _____
 Длительность пребывания в стационаре _____ койко-дней
 Адрес _____
 Телефон _____
 Клинический диагноз основной _____
 Ф. И. О. родителя _____

<p>1. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя ограниченным в выполнении обычных повседневных занятий:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>9. Мой ребенок из-за болезни отстает в физическом развитии от сверстников:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>16. Мой взгляд на жизнь меняется в связи с болезнью моего ребенка:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>
<p>2. Вследствие болезни моего ребенка я ограничиваю свой отдых и развлечения:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>10. Вследствие болезни ребенок не может посещать детские спортивные секции:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>17. Мне трудно переключить внимание с болезни моего ребенка на другие вопросы:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>
<p>3. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя уставшим:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>11. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя расстроенным:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>18. Моя личная жизнь ухудшается из-за болезни моего ребенка:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>
<p>4. Вследствие болезни моего ребенка я чувствую себя беспомощным:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>12. Вследствие болезни ребенок не участвует в занятиях, предлагаемых детям в детском саду или школе:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>19. Из-за болезни моего ребенка я не могу полностью расслабиться:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>
<p>5. Фебрильная лихорадка сильно ухудшает самочувствие моего ребенка:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>13. Из-за болезни моему ребенку часто приходилось принимать лекарственные препараты (антибиотики, иммуностимуляторы, гормоны):</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>20. Болезнь моего ребенка приводит меня в замешательство:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>
<p>6. Во время приступов страдает аппетит ребенка:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>14. Физическое напряжение еще больше ухудшает состояние моего ребенка:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>Подсчет баллов: 1 балл – никогда; 2 балла – почти никогда; 3 балла – иногда; 4 балла – почти всегда; 5 баллов – всегда</p>
<p>7. Из-за болезни ребенку приходится пропускать занятия в школьном или дошкольном учреждениях:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>15. То, что у моего ребенка частые эпизоды острого тонзиллофарингита и лихорадки, отпугивает от общения его друзей и их родителей:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>	<p>Интерпретация результатов: 20–25 баллов – хорошее 26–50 баллов – среднее 51–75 баллов – плохое 76–100 баллов – очень плохое</p>
<p>8. Болезнь моего ребенка ухудшает его отношения с друзьями:</p> <p><input type="checkbox"/> Никогда <input type="checkbox"/> Почти никогда <input type="checkbox"/> Иногда <input type="checkbox"/> Почти всегда <input type="checkbox"/> Всегда</p>		

- **Рисунок 2.** Эффективность тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии в отношении купирования PFAPA-синдрома
- **Figure 2.** The effectiveness of tonsillectomy and adenotonsillectomy in relation to the relief of PFAPA syndrome



В течение 6 мес. после операции у 6 пациентов (23,1%) отмечались приступы лихорадки: по 4 приступа – у 2 пациентов, 2 приступа – у 1 пациента, 1 приступ перенес 1 пациент. Важно отметить, что после тонзиллэктомии повторные приступы лихорадки возникали чаще у 4 из 9 прооперированных. В то же время после проведенной аденотонзиллэктомии (n = 17) было зафиксировано по 1 приступу лихорадки только у 2 пациентов (рис. 2а). При наблюдении с 6 до 12 мес. после операции – полное отсутствие рецидивов (рис. 2б).

Ниже представлен *клинический случай* с типичной картиной синдрома Маршалла.

Мальчик К., 6 лет, поступил в детское оториноларингологическое отделение ФГБУ НКЦО ФМБА России с жалобами на рецидивирующие эпизоды острого тонзиллита на протяжении 2 лет.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности и первых родов без осложнений. Роды своевременные, естественные, рост 52 см, вес 3200 г. При рождении оценка по шкале Апгар 7–8, грудное вскармливание до 6 мес. Обязательные прививки проведены в роддоме. В 9 мес. впервые перенес ОРВИ. До 2 лет ребенок трижды был госпитализирован в детское инфекционное отделение из-за некупируемой фебрильной лихорадки. Детские инфекции родители отрицают.

Наследственный анамнез не отягощен, родители здоровы.

Анамнез заболевания: впервые в 3-летнем возрасте родители заметили у ребенка увеличение шейных лимфоузлов после периодических подъемов температуры. Начиная с марта 2015 г. на фоне фебрильной лихорадки было отмечено появление налетов на миндалинах, афт в полости рта, лимфаденопатии, при этом температура тела не снижалась приемом антипиретиков (рис. 3).

Приступы лихорадки стали повторяться с периодичностью 1 раз в месяц, длительность составляла 3–4 дня, при каждом эпизоде назначался антибактериальный препарат парентерально (цефазолин, цефатоксим, амоксициллин). В ноябре 2015 г. проведено несколько курсов иммунной терапии (Амиксин, Виферон), предложенной врачом-имму-

нологом. После лечения приступ фебрильной лихорадки снова повторился, купирован парентеральным введением преднизолона в дозировке 1 мг/кг массы тела. Последующие фебрильные приступы сопровождались лимфаденопатией и фарингитом, длительность приступов составляла 2,5 дня. В декабре 2016 г. консультирован иммунологом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где впервые был установлен диагноз: синдром Маршалла. Рекомендовано исключить иммуномодулирующие и иммуностимулирующие препараты. Согласно результатам анализов, полученных из амбулаторной карты, у пациента отмечалось повышение СОЭ до 25–35 мм/ч (норма для мальчиков – 1–15 мм/ч).

При осмотре пациента состояние оценивалось как удовлетворительное. Ребенок правильного телосложения. Кожные покровы чистые, без сыпи, бледно-розовые. Лимфатические узлы при пальпации подвижные, безболезненные, эластичные: нижнечелюстные – 0,7 x 0,5 см, шейные – 0,5 x 0,5 см. Отеков нет. При осмотре ЛОР-органов отмечалось свободное носовое дыхание, небные миндалины II степени, рыхлые, чистые от налетов. Язык «географический». Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без патологии.

- **Рисунок 3.** Диагностические критерии PFAPA-синдрома
- **Figure 3.** Diagnostic criteria for PFAPA syndrome

Проявление острого тонзиллита во время приступа



Явления афтозного стоматита



На догоспитальном этапе пациенту проведено следующее обследование: при типировании вирус папилломы человека не выявлен; антител к цитомегаловирусу, ни к одному антигену вируса Эпштейна – Барр не обнаружено; СРБ – отрицательный, ревматоидный фактор – отрицательный, АСЛ-О – отрицательный. Врачом-ревматологом патологии не выявлено.

С учетом повторяющихся приступов лихорадки, сопровождающихся явлениями тонзиллита, афтозного стоматита и лимфаденитом, частым приемом антибактериальных препаратов (10–15 курсов антибактериальной терапии на протяжении 2 лет), купируемых парентеральным введением глюкокортикостероидов, ребенку рекомендовано проведение тонзиллэктомии с одномоментной аденотомией.

По результатам предложенного опросника качество жизни пациента родителями оценивалось как неудовлетворительное.

31 октября 2017 г. проведена эндоскопическая аденотомия с тонзиллэктомией. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписан ребенок на 4-е сут после операции.

При катamnестическом наблюдении ребенка в течение 2 лет после операции ни одного приступа фебрильной лихорадки не отмечалось.

ВЫВОДЫ

Хирургическое лечение синдрома Маршалла (аденотонзиллэктомия или двусторонняя тонзиллэктомия) проводится в тех случаях, когда консервативное лечение безуспешно. Мы пришли к выводу, что в отношении купирования PFAPA-синдрома у детей дошкольного и младшего школьного возраста более эффективна аденотонзиллэктомия (88,2%), чем тонзиллэктомия (55,6%).

В связи с тем, что синдром Маршалла диагностируется не так часто, педиатры и оториноларингологи, которые в первую очередь сталкиваются с такими пациентами, должны быть чрезвычайно настороженными при рецидивирующих лихорадках с синдромом острого тонзиллофарингита, стоматита, т. к. своевременная диагностика и эффективное лечение имеют важное значение для правильного дальнейшего развития ребенка, предупреждают чрезмерное и необоснованное назначение антибиотиков. Для решения данной проблемы необходим мультидисциплинарный подход, сотрудничество специалистов как на этапе диагностики, так и на этапе лечения, выполнение лечебных протоколов.



Поступила / Received 10.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

- Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110:43-46. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
- Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current Opinion in Pediatrics.* 2000;(12):253–256. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/ad64/fc77327ebcdf30250f5e027fed05af12f813.pdf>.
- Marshall G.S., Edwards K.M. PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:658-659. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026.
- Berlucchi M., Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet Encyclopedia.* January 2004. Available at: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
- Reimann H.A., de Berardinis C.T. Periodic (cyclic) neutropenia, an entity. *Blood.* 1949;4:1109-1116. doi: 10.1182/blood.V4.10.1109.1109.
- Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar 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. doi: 10.1111/apa.12069.
- Юнусов А.С., Рыбалкин С.В., Белавина П.И. Результаты тонзиллэктомии у пациентов с PFAPA-синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(4):242. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29937354>.
- Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Pediatric Rheumatology.* 2008;6(1):183. doi: 10.1186/1546-0096-6-s1-p183.
- Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica.* 2010;99(2):178-184. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2003;(162):449–54. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
- Orbach H., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever – a review and update. *Minerva Med.* 2001;92(6):421-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740430>.
- Wurster V.M., Carlucci J.G., Feder H.M., Edwards K.M. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(6):958–964. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
- Hofer M., Pillet P., Cochard M.-M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Briq R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–1129. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
- Gattorno M., Caorsi R., Meini A., Cattalini M., Federici S., Zulian F., Cortis E., Calcagno G., Tommasini A., Consolini R., Simonini G., Pelagatti M.A., Baldi M., Ceccherini I., Plebani A., Frenkel J., Sormani M.P., Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009;124(4):721–728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786432>.
- Гарашенко Т.И., Богомильский М.Р., Шишмарева Е.В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей. *Детские инфекции.* 2004;(1):24-27. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908888_53814523.pdf.
- Гарашенко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. *Российская ринология.* 1999;(1):68-71.
- Feder H.M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis.* 1992;11(4):318–321. doi: 10.1097/00006454-199204000-00011.
- Peridis S., Pilgrim G., Koudoumnakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1203–1208. doi:10.1016/j.ijporl.2010.08.014.
- Mulders-Manders C.M., Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol.* 2015;37(4):371-376. doi: 10.1007/s00281-015-0492-6.
- Berlucchi M., Meini A., Plebani A., Bonvini M.G., Lombardi D., Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(4):365-369. doi: 10.1177/000348940311200412.
- Быкова В.П., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Юнусов А.С. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммунотропных препаратов. *Российская ринология.* 2018;26(2):3-14. doi: 10.17116/rosrino20182623.

References

- Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-46. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
- Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2000;(12):253-256. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/ad64/fc77327eb-cdf30250f5e027fed05af12f813.pdf>.
- Marshall G.S., Edwards K.M. PFAPA syndrome [letter]. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658-659. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026.
- Berlucchi M., Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. Orphanet Encyclopedia. January 2004. Available at: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
- Reimann H.A., de Berardinis C.T. Periodic (cyclic) neutropenia, an entity. *Blood*. 1949;4:1109-1116. doi: 10.1182/blood.V4.10.1109.1109.
- Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar 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. doi: 10.1111/apa.12069.
- Yunusov A.S., Rybalkin S.V., Belavina P.I. Results of tonsillectomy in patients with PFAPA syndrome. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):242. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29937354>.
- Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis pharyngitis, and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Pediatric Rheumatology*. 2008;6(1):183. doi: 10.1186/1546-0096-6-s1-p183.
- Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica*. 2010;99(2):178-184. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
- Ozen S. Familial Mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr*. 2003;(162):449-54. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
- Orbach H., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever – a review and update. *Minerva Med*. 2001;92(6):421-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/11740430>.
- Wurster V.M., Carlucci J.G., Feder H.M., Edwards K.M. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(6):958-964. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
- Hofer M., Pillet P., Cochard M-M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Brik R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1125-1129. doi: 10.1093/rheumatology/ket460.
- Gattorno M., Caorsi R., Meini A., Cattalini M., Federici S., Zulian F., Cortis E., Calcagno G., Tommasini A., Consolini R., Simonini G., Pelagatti M.A., Baldi M., Ceccherini I., Plebani A., Frenkel J., Sormani M.P., Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124(4):721-728. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786432>.
- Garashchenko T.I., Bogomilsky M.R., Shishmareva E.V. New approaches to the treatment of exacerbations of chronic tonsillitis in children. *Detskije infektsii = Childhood infections*. 2004;(1):24-27. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11908888_53814523.pdf.
- Garashchenko T.I. Tonsillar problem in pediatrics. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 1999;(1):68-71. (In Russ.)
- Feder H.M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis*. 1992;11(4):318-321. doi: 10.1097/00006454-199204000-00011.
- Peridis S., Pilgrim G., Koudoumnakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1203-1208. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.08.014.
- Mulders-Manders C.M., Simon A. Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):371-376. doi: 10.1007/s00281-015-0492-6.
- Berlucchi M., Meini A., Plebani A., Bonvini M.G., Lombardi D., Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(4):365-369. doi: 10.1177/000348940311200412.
- Bykova V.P., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Yunusov A.S. The condition of the pharyngeal and palatine tonsils in children with the modern treatment of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and pharynx, including the administration of immunotropic drugs. *Rossiyskaya rinologiya = Russian rhinology*. 2018;26(2):3-14. (In Russ.) doi: 10.17116/rosrino.20182623.

Информация об авторах:

Юнусов Аднан Султанович, д.м.н., профессор, заместитель директора по детству, руководитель научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: doctoradnan@mail.ru

Гарашченко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mai.ru

Белавина Полина Ивановна, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; e-mail: belavinapolina@mail.ru

Рязанская Анна Георгиевна, врач-оториноларинголог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Молодцова Екатерина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Сапожников Яков Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; e-mail: admin@otolar.ru

Information about the authors:

Adnan S. Yunusov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Childhood, Head of Scientific and Clinical Department of Pediatric ENT Pathology, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: doctoradnan@mail.ru

Tat'yana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mai.ru

Polina I. Belavina, Otolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: belavinapolina@mail.ru

Anna G. Ryazanskaya, Otolaryngologist, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Ekaterina V. Molodtsova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Yakov M. Sapozhnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Audiology, Hearing Aid and Speech Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation»; 30, b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; e-mail: admin@otolar.ru