

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РФАРА-СИНДРОМА (СИНДРОМ МАРШАЛЛА) У ДЕТЕЙ (клиническое наблюдение)

ЛУТФУЛЛИН ИЛЬДУС ЯДАТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0224-2746; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7(904)766-54-28, e-mail: Lutfullin@list.ru
САЛУГИНА СВЕТЛАНА ОЛЕГОВНА, ORCID: 0000-0003-3689-431X; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(985)761-48-49
ДАМИНОВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6445-0893; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7(917)262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru
ГАЗИЗОВ ИЛЬНАЗ МАРСЕЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3396-8643; SCOPUS ID: 37112160700; канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(904)661-20-01, e-mail: ilnazaz@mail.ru/

Реферат. Введение. РФАРА-синдром является наиболее частой причиной периодической лихорадки у детей. Несмотря на давнюю историю изучения заболевания, этиология и патогенез заболевания окончательно не установлены. **Цель** – анализ научной медицинской литературы, посвященной РФАРА-синдрому (синдром Маршалла) с представлением собственного клинического наблюдения. **Материал и методы.** Проведен анализ медицинской литературы, посвященной данной проблеме. Представлен клинический случай наблюдения ребенка с синдромом Маршалла. **Результаты и их обсуждение.** Природа заболевания связана с цитокиновой дисфункцией и нарушением регуляции инфламмосомы, что позволяет отнести его к аутовоспалительным синдромам. Диагностика заболевания основана на клинико-anamnestических критериях, специфичность которых в последние годы ставится под сомнение; сегодня предлагаются новые диагностические критерии. Несмотря на отсутствие двойных слепых рандомизированных клинических исследований, имеется богатый опыт терапевтических подходов к лечению РФАРА-синдрома, включающий использование глюкокортикоидов, колхицина и тонзиллэктомии. Приведенный клинический пример иллюстрирует проблему поздней диагностики РФАРА-синдрома, эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак терапии первой линии, а также необходимость использования различных терапевтических подходов и дифференциального диагноза с моногенными аутовоспалительными заболеваниями при сложных случаях течения заболевания. **Выводы.** РФАРА-синдром – наиболее частый синдром наследственной периодической лихорадки. Точная эпидемиология заболевания не изучена, однако предполагается, что количество диагностированных случаев существенно меньше реальной распространенности заболевания. В настоящее время проводятся попытки пересмотреть критерии диагностики РФАРА-синдрома. Несмотря на отсутствие рандомизированных двойных слепых клинических исследований на сегодняшний день, терапевтическая тактика продолжает совершенствоваться.

Ключевые слова: РФАРА-синдром, синдром Маршалла, дети, периодические лихорадочные синдромы, лечение.

Для ссылки: Современный взгляд на проблему РФАРА-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение) / И.Я. Лутфуллин, С.О. Салугина, М.А. Даминова, И.М. Газизов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.78–84. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84.

A CURRENT VIEW OF PFAPA-SYNDROME (MARSHALL SYNDROME) IN CHILDREN (clinical observation)

LUTFULLIN ILDUS YA., ORCID ID: 0000-0002-0224-2746; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatrics and neonatology named after professor E.M. Lepsky of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. +7(904)766-54-28, e-mail: Lutfullin@list.ru
SALUGINA SVETLANA O., ORCID ID: 0000-0003-3689-431X; D. Med. Sci., leading researcher of the Laboratory of pediatric rheumatic of diseases of Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, 115522, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(985)761-48-49
DAMINOVA MARIA A., ORCID ID: 0000-0001-6445-0893; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatrics and neonatology named after professor E.M. Lepsky of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. +7(917)262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru
GAZIZOV ILNAZ M., ORCID ID: 0000-0003-3396-8643; SCOPUS ID: 37112160700; C. Med. Sci., associate professor of the Department of human anatomy of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(904)661-20-01, e-mail: ilnazaz@mail.ru

Abstract. Background. PFAPA syndrome is the most common cause of recurrent fever in children. Despite the long history of the disease, the etiology and pathogenesis of the disease have not been definitively established. **Aim.** Analysis of the scientific medical literature on PFAPA syndrome (Marshall syndrome) with the presentation of personal clinical observation. **Material and methods.** An analysis of the medical literature devoted to the problem has been performed. A clinical case of a child with Marshall syndrome is presented. **Results and discussion.** The nature of the disease is associated with cytokine dysfunction and dysregulation of the inflammasome, which allows it to be classified as an autoinflammatory syndrome. The diagnosis of the disease is based on clinical and history criteria, the specificity of which has been questioned in recent years; new diagnostic criteria are now proposed. Despite the absence of double-blind randomized clinical trials, there is a wealth of experience with therapeutic approaches to PFAPA syndrome, including

the administration of glucocorticoids, colchicine, and tonsillectomy. Our clinical example illustrates the problem of late diagnosis of PFAPA syndrome, the effectiveness of using glucocorticoids to control attacks as first-line therapy, and the need for different therapeutic approaches and differential diagnosis in complicated cases of monogenic autoinflammatory diseases. **Conclusion.** PFAPA syndrome is the most prevalent hereditary periodic fever syndrome. The exact epidemiology of the disease has not been studied, but it is assumed that the number of diagnosed cases is significantly lower than the actual prevalence of the disease. Attempts to revise the diagnostic criteria of PFAPA syndrome are currently underway. Despite the lack of randomized double-blind clinical trials to date, therapeutic strategies continue to improve.

Key words: PFAPA syndrome, Marshall syndrome, children, periodic febrile syndromes, treatment.

For reference: Lutfullin IYa, Salugina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 78-84.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84.

PFAPA-синдром (синдром Маршалла) – это периодический синдром, включающий в себя лихорадку (**P**eriodic **F**ever), афтозный стоматит (**A**phthous stomatitis), фарингит (**P**haryngitis) и шейный лимфаденит (**c**ervical **A**denitis). Заболевание впервые было описано в 1987 г. [1]. Несмотря на то что первые описания PFAPA-синдрома в России относятся уже к концу 1980-х годов, пристальный интерес к заболеванию со стороны практической медицины начал появляться в начале 2010-х годов [2]. Диагностика заболевания основана только на клинических и анамнестических данных и не требует дорогостоящего генетического обследования, однако имеется определенная гиподиагностика заболевания [3]. С учетом в целом доброкачественной природы заболевания, не установленный вовремя диагноз не ведет к неблагоприятному исходу или инвалидизации, однако при этом снижается качество жизни пациента на много лет, и пациент получает неоправданную массивную антимикробную терапию [4, 5].

Эпидемиология. Несмотря на утверждение, что PFAPA-синдром является наиболее частой причиной периодической лихорадки у детей [6], эпидемиологические исследования единичны, оценочная частота заболевания – 2,3 ребенка на 10 000 [7]. Дебют PFAPA-синдрома приходится на возраст 2–5 лет и чаще всего заканчивается спонтанной ремиссией к подростковому возрасту. Заболевание имеет панэтнический характер, не относится к определенному географическому региону, не имеет сезонности. Несколько чаще наблюдается у мальчиков, чем у девочек.

Начиная с 2008 г. накапливаются сообщения о диагностике PFAPA-синдрома у взрослых людей молодого возраста. Несмотря на подавляющее преобладание детей в популяции пациентов, сегодня это заболевание неправильно считать исключительно педиатрическим [8].

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез заболевания остаются не до конца изученными. Наиболее вероятно мультифакториальная природа заболевания, связанная с аномальным иммунным ответом и неуточненным инфекционным триггером. Механизм развития синдрома связан с дисрегуляцией врожденного иммунитета [9], цитокиновой дисфункцией и нарушением регуляции инфламмосомы – «мультипротеинового микроплазматического комплекса, заключенного в макрофагах и нейтрофилах, который играет важную роль в системе врожденного иммунитета, регулируя образование и секрецию провоспалительных цитокинов при контак-

те клеток хозяина с микроорганизмами или другими неинфекционными агентами» [3]. Заболевание не имеет закономерного семейного наследования [10], однако в последние годы выявлена сильная семейная кластеризация [11]. У людей с PFAPA-синдромом также выявляются особые варианты генов, относящихся к инфламмосоме (в особенности NLRP3 и MEFV), что дает возможность предположить их причастность к патогенезу заболевания, однако релевантная связь с этиологией не доказана [12, 13].

В западной литературе заболевание относят к «Hereditary Periodic Fever Syndromes» – «синдрому наследственной периодической лихорадки». С точки зрения патогенеза PFAPA-синдром – это аутовоспалительное заболевание. Общепринятая классификация аутовоспалительных заболеваний на сегодняшний день отсутствует, однако в предлагаемых рабочих классификациях эту гетерогенную группу заболеваний разделяют на *наследственные* [моногенные, такие как семейная средиземноморская лихорадка (FMF); периодический синдром, связанный с криопирином (CAPS)] и *мультифакториальные*. Преобладающий взгляд на возникновение PFAPA-синдрома сегодня – это приобретенное аутовоспалительное заболевание с полигенной и мультифакториальной природой [9].

Диагностика заболевания. Критерии заболевания, изначально предложенные Marshall et al. и несколько модифицированные в дальнейшем [14], включают в себя:

1. Периодические эпизоды лихорадки дебютируют в возрасте до 5 лет и повторяются с регулярными интервалами в диапазоне от 26 до 30 дней.

2. Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков острой респираторной вирусной инфекции в сочетании с одним из нижеуказанных симптомов:

- a) афтозный стоматит;
- b) шейный лимфаденит;
- c) тонзиллит (фарингит).

2. Положительные лабораторные маркеры острого воспаления:

- a) лейкоцитоз;
 - b) увеличенная скорость оседания эритроцитов.
4. Паразитально быстрый ответ на кортикостероиды.
5. Полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками.
6. Нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка.
7. Выздоровление к подростковому возрасту.

Несмотря на многолетнее использование этих критериев для диагностики PFAPA-синдрома, имеются указания на низкую специфичность этих критериев [15]. Это диктует необходимость включения в круг дифференциального диагноза прочих аутовоспалительных заболеваний при использовании данных критериев; дифференциальный диагноз должен быть основан на данных анамнеза, клинической картины заболевания, а также на генетических исследованиях.

Низкая специфичность общепринятых критериев диагностики подталкивает к необходимости разработки новых диагностических инструментов. Группой исследователей Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) в 2020 г. в рамках разработки согласованного плана лечения (consensus treatment plan) были предложены новые критерии диагностики заболевания, имеющие ряд важных уточнений [16]. Во-первых, была уточнена продолжительность атаки заболевания в 3–7 дней (для исключения случаев других аутовоспалительных заболеваний, например, семейной средиземноморской лихорадки). Во-вторых, предложена необходимость 6 и более эпизодов для диагностики PFAPA-синдрома (для исключения злокачественных заболеваний и рекуррентных инфекций). Сохраняется важность исключения циклической нейтропении при подозрении на PFAPA-синдром. В-третьих, вводится однозначное определение понятия «периодические атаки». В-четвертых, критерий начала заболевания в возрасте менее 5 лет не считается необходимым (табл. 1).

В начале 2019 г. группой экспертов были предложены клинические классификационные критерии PFAPA-синдрома для регистра Eurofever и для международной организации Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Экспертами предложены 8 критериев, как минимум 7 из которых должны быть выполнены [17].

1. Наличие у пациента: а) фаринготонзиллита; б) продолжительности эпизодов 3–6 дней; с) шейного лимфаденита; д) периодичности.

2. Отсутствие у пациента: а) диареи; б) грудной боли; с) сыпи; д) артрита.

Авторы указывают на высокую специфичность (93%) и чувствительность (97%) предложенного инструмента, однако необходимо иметь в виду, что классификационные критерии не являются эквивалентом диагностических критериев, основная цель их использования – формирование когорты для проведения клинических испытаний.

Терапевтические подходы к PFAPA-синдрому. В настоящее время отсутствуют двойные слепые рандомизированные клинические исследования, посвященные лечению PFAPA-синдрома, что объясняется сложностью проведения подобных исследований для редких заболеваний, особенно в детской практике. Альтернативой таким исследованиям может быть консенсусное решение – разработка согласованного плана лечения (consensus treatment plan), который, несмотря на определенные недостатки, может дать весьма точные рекомендации для практической медицины. Подобным способом были разработаны рекомендации по лечению некоторых редких ревматических заболеваний в педиатрии: ювенильный волчаночный нефрит, системный вариант ювенильного идиопатического артрита, ювенильный дерматомиозит и др. Необходимо учитывать, что рекомендации, разработанные таким методом, не являются стандартом ведения заболевания, а просто отражают наиболее общепринятые методы ведения пациентов с определенным заболеванием.

Используемые на сегодня способы медикаментозного лечения заболевания приведены в табл. 2 [6], существует также хирургический метод заболевания – тонзиллэктомия (или тонзиллэктомия+аденоидотомия).

Согласованный план лечения, разработка которого предлагалась CARRA в 2020 г. [19], включает в себя четыре варианта терапевтической тактики: использование антипиретиков для купирования атак заболевания, использование кортикостероидов для купирования атак заболевания, профилактическое

Таблица 1

Критерии включения/исключения пациентов для разработки согласованного плана лечения PFAPA-синдрома (CARRA, 2020)

Table 1

Patient inclusion/exclusion criteria for developing an agreed treatment plan for PFAPA syndrome (CARRA, 2020)

Характеристика пациентов (все критерии должны быть удовлетворены)	<ul style="list-style-type: none"> • 3–7 дней лихорадки (лихорадка уровня 39°C минимум 3 дня за каждый эпизод). • 6 или более регулярных эпизодов. • Определение регулярности: <ul style="list-style-type: none"> - если цикл заболевания длится 2–4 нед, допустима вариабельность в 1 нед; - если цикл заболевания длится 5–8 нед, допустима вариабельность в 2 нед. • Эпизод должен протекать с фарингитом, в отсутствие фарингита необходимо наличие одновременно афтозного стоматита и шейного лимфаденита. • Нормальный рост и развитие пациента. • Ответ на терапию глюкокортикоидами (если они назначены во время эпизода). Ответ определяется как завершение лихорадки в течение 24 ч после назначения стероидного препарата в эквивалентной дозе 2 мг/кг преднизолона (не более 60 мг) в виде однократного приема или разделенного на два приема
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Прочие уточненные аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания. • Иммунодефициты (например, циклическая нейтропения). • Злокачественные заболевания. • Инфекции

Используемые на сегодня медикаментозные методы лечения PFAPA-синдрома

Table 2

Currently used drug treatments for PFAPA syndrome

Препарат	Дозировка	Примечание
<i>Лечение атак заболевания</i>		
Преднизолон	0,5–2 мг/кг через рот в 1-й день лихорадки	Возможно повторение приема на 2-й день, если лихорадка сохраняется
Бетаметазон	0,2 мг/кг через рот в 1-й день лихорадки	Возможно повторение приема на 2-й день, если лихорадка сохраняется
<i>Профилактическое лечение</i>		
Колхицин	0,5–1 мг в день через рот	Гастроинтестинальные побочные эффекты
Циметидин	20–40 мг/кг/день через рот	Низкая эффективность
Анакинра	1 мг/кг/день подкожно в первый и второй день лихорадки	Анализ «затраты-эффективность»

лечение колхицином или циметидином, тонзиллэктомия (выполненная отдельно или в сочетании с аденоидотомией).

Использование антипиретиков для купирования атак заболевания показывает более высокую эффективность нестероидных противовоспалительных средств в сравнении с парацетамолом. В силу своей небольшой эффективности этот метод может быть использован только в случаях отказа родителей или пациента от любых других методов лечения или на этапе установления диагноза [6].

Наиболее общепринятым и эффективным методом купирования атак заболевания является прием глюкокортикоидов через рот [4, 18], который приводит к быстрому улучшению состояния пациента или даже «обрыву клинической картины» в течение нескольких часов. Использование глюкокортикоидов лимитирует тот факт, что в 25–50% использование глюкокортикоидов приводит к укорочению интервалов между атаками заболевания [7], а также не предотвращает последующие атаки болезни. Важным аспектом также является обеспокоенность родителей по поводу приема глюкокортикоидов, несмотря на отсутствие сообщений о серьезных побочных эффектах (в силу небольшой дозы препарата).

Менее однозначной является практика использования колхицина и циметидина, эффективность этих препаратов принято считать ограниченной [10, 16]. Циметидин использовался для профилактического лечения PFAPA-синдрома в 1990-х годах, сейчас попытки использования этого препарата практически прекратились в силу неэффективности метода. В некоторых исследованиях показано увеличение между интервалами атак заболевания при использовании колхицина [19], что позволяет считать колхицин препаратом второй линии для увеличения интервала между атаками, особенно если укорочения интервала произошло после начала купирования атак преднизолоном [6]. Было показано, что использование колхицина в течение 12 мес у детей с PFAPA-синдромом с частыми атаками (чаще 1 раза в мес) и неполным ответом на глюкокортикоиды привело к снижению частоты атак, снижению высоты лихорадки в атаке [20]. Ограничением данного исследования является малая выборка ($n = 13$), а также когортный тип исследования.

Существуют сообщения об успешном использовании блокаторов IL-1 (анакинра) на маленьких выборках, ограниченных в силу дороговизны метода лечения.

Практика тонзиллэктомии (или тонзиллэктомии+аденоидотомии) появилась через короткое время после описания PFAPA-синдрома в 1989 г. [21]. Несмотря на большое количество сообщений об эффективности этого метода лечения, Кокрановский обзор включает только два исследования, проведенных на маленьких выборках и имеющих неоптимальный дизайн исследования [22]. На сегодня этот радикальный метод лечения PFAPA-синдрома с высоким уровнем эффективности может быть использован для отдельных пациентов, например, имеющих очень короткие интервалы между атаками болезни [23].

Таким образом, сложившаяся практика указывает на высокую эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак заболевания. Метод имеет недостаток в виде отсутствия профилактического действия и возможности учащения атак болезни. Результаты профилактического лечения колхицином в настоящее время противоречивы и требуют дальнейшего исследования их целесообразности для отдельных подгрупп пациентов. Тонзиллэктомия должна быть рассмотрена для отдельных пациентов, имеющих очень короткий интервал между атаками болезни с выраженным снижением качества жизни.

Клиническое наблюдение. В приемный покой Детской городской больницы № 1 (ДГБ № 1) г. Казани обратились (самообращение) родители мальчика К., 2014 года рождения (возраст 4 года и 3 мес). У мальчика были жалобы на рецидивирующие ангины и стоматиты, сопровождавшиеся высокой лихорадкой более 39°C продолжительностью 3–4 дня. Эпизоды лихорадки дебютировали в возрасте 10 мес и имели строгую периодичность – 1 раз в мес, с небольшой вариабельностью менее 1 нед. Анамнез жизни без особенностей, в том числе наследственный анамнез не отягощен. Ребенок в росте и развитии не отстает, социально адаптирован.

Анализ ранее проведенных исследований и врачебных заключений показал, что ребенок наблюдался педиатром, лор-врачом и врачом-инфек-

ционистом с диагнозами: гнойная ангина, хронический тонзиллит, афтозный стоматит, герпетическая инфекция. Эпизоды заболевания сопровождались высокой параклинической активностью в общем анализе крови (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез с повышением процента незрелых форм) и в биохимическом анализе крови (повышение острофазных белков). Получал лечение: противомикробную терапию (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспоринового ряда, макролиды, противовирусные препараты), антисептики местно, бактериофаги – без существенного улучшения на фоне лечения. С учетом данных анамнеза был выставлен предварительный диагноз: синдром Маршалла (?), была дана рекомендация повторной экстренной госпитализации при очередной атаке заболевания.

Через 29 дней от начала предыдущей атаки заболевания ребенок остро заболел и обратился повторно в приемный покой ДГБ № 1 г. Казани. Отмечалось повышение температуры тела до 40°C, озноб, слабость, отказ от еды.

Объективно: состояние среднетяжелое за счет интоксикации, лихорадки. Температура тела аксиллярно 39,2°C, рост – 101 см, вес – 19,5 кг, артериальное давление – 92/48 мм рт.ст. Кожа и слизистые чистые. Зев ярко гиперемирован, миндалины увеличены, с обильными белыми наложениями в лакунах. Увеличены лимфатические узлы шейной области до 2,0 см, плотно-эластичные, умеренно болезненные при пальпации. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких хрипов нет. Суставного синдрома нет. Живот мягкий, безболезненный. Внутренние органы не увеличены. Физиологические оправления в норме, стул оформленный, 1 раз в день, объем мочеиспускания не снижен.

Ребенку был выставлен диагноз: синдром Маршалла, период атаки заболевания и назначен однократный прием преднизолона в дозе 15 мг через рот. Прием преднизолона привел к быстрому улучшению состояния пациента, купированию лихорадки и явлений острого тонзиллита, лимфаденита в течение нескольких часов.

Дальнейшее наблюдение за пациентом показало учащение атак заболевания с сохранением их периодичности. На фоне начатой терапии глюкокортикоидами атаки заболевания начали повторяться каждые 7–10 дней. Была продолжена терапия глюкокортикоидами, однократный прием преднизолона приводил к быстрому регрессу клинической картины болезни.

Через 6 мес от начала лечения атак заболевания глюкокортикоидами, в возрасте пациента 4 года 10 мес, с учетом высокой частоты атак, снижения качества жизни пациента и его родителей, обеспокоенности родителей частыми приемами глюкокортикоидов, решением консилиума было рекомендовано провести тонзиллэктомию. Данная операция была проведена 24 октября 2018 г., операция прошла без интраоперационных и постоперационных осложнений. Но проведенная тонзиллэктомия имела лишь частичный успех. Атаки заболевания купировались на 8 мес, после чего возобновились с июля 2019 г.,

но с меньшей частотой (1 раз в месяц). Обострения заболевания имели стереотипный характер и протекали в виде эпизодов острого тонзиллита, которые также эффективно купировались однократным приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг (20 мг).

В октябре 2019 г. проведена заочная консультация пациента в НИИ ревматологии МЗ РФ. Было рекомендовано исключить моногенные аутовоспалительные заболевания (FMF-, HIDS-, TRAPS-синдромы), выполнить молекулярно-генетическое исследование на выявление мутаций в генах MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3, продолжить терапию атак заболевания глюкокортикоидами и обсудить начало терапии колхицином в дозе 0,5 мг/кг. В ноябре 2019 г. методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена MVK (проанализирован 11-й экзон гена и прилежащие интронные участки), частичный анализ гена TNFRSF1A (проанализированы 2-, 3-, 4-й экзоны гена и прилежащие интронные участки), частичный анализ гена NLRP3 (проанализирован 3-й экзон гена и прилежащие интронные участки). По результатам исследования патогенных вариантов выявлено не было.

В декабре 2019 г. заболевание спонтанно купировалось (возраст ребенка 5 лет 10 мес, общая продолжительность заболевания составила 60 мес). Дальнейшее наблюдение в катамнезе до июля 2021 г.: здоровье ребенка без отклонений, эпизоды немотивированной лихорадки не повторяются (отмечаются нечастые острые респираторные инфекции), ребенок в росте и развитии не отстает.

Результаты и их обсуждение. Приведенный клинический пример иллюстрирует проблему поздней диагностики PFAPA-синдрома, эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак как терапии первой линии, а также необходимость использования различных терапевтических подходов и дифференциального диагноза с моногенными аутовоспалительными заболеваниями при сложных случаях течения заболевания.

Выводы. PFAPA-синдром – наиболее частый синдром наследственной периодической лихорадки. Точная эпидемиология заболевания не изучена, однако предполагается, что количество диагностированных случаев существенно меньше реальной распространенности заболевания. В настоящее время проводятся попытки пересмотреть критерии диагностики PFAPA-синдрома. Несмотря на отсутствие рандомизированных двойных слепых клинических исследований, по сегодняшний день терапевтическая тактика продолжает совершенствоваться.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis / G.S. Marshall, K.M. Edwards, J. Butler, A.R. Lawton // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 110 (1). – P.43–46.
2. Случай трудной диагностики больной с синдромом Маршалла / А.И. Сафина, И.Я. Лутфуллин, К.З. Закиров, В.Ю. Шапиро // *Казанский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 92, № 2. – С.287–289.
3. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая / С.А. Кузнецова, Н.И. Зрячкин, Ю.А. Царева [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2018. – Т. 46, № 2. – С.184–193. – DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.
4. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome / V.M. Wurster, J.G. Carlucci, H.M. Jr Feder, K.M. Edwards // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 159 (6). – P.958–964.
5. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / А.Л. Козлова, О.В. Барабанова, М.П. Калинина, А.Ю. Щербина // *Доктор Ру.* – 2015. – № 10 (111). – С.38–45.
6. *Vanoni, F.* PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome / F. Vanoni, K. Theodoropoulou, M. Hofer // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P.38.
7. *Forsvoll, J.* Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study / J. Forsvoll, E.K. Kristoffersen, K. Øymar // *Acta Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P.187–192.
8. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers / L. Cantarini, A. Vitale, B. Bartolomei [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30 (2). – P.269–271.
9. *Federici, S.* The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases / S. Federici, A. Martini, M. Gattorno // *Front Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P.351.
10. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome / K. Manthiram, E. Nesbitt, T. Morgan, K.M. Edwards // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138 (3).
11. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients / D. Perko, M. Debeljak, N. Toplak, T. Avčin // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P.293417.
12. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA / E. Dagan, R. Gershoni-Baruch, I. Khatib [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30 (5). – P.633–636.
13. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production / L. Kolly, N. Busso, A. Von Scheven-Gete [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131 (6). – P.1635–1643.
14. *Thomas, K.T.* Periodic fever syndrome / K.T. Thomas, K.M. Edwards // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 1999. – Vol. 18 (1). – P.68–69.
15. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers / M. Gattorno, R. Caorsi, A. Meini [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124 (4). – P.e721–728.
16. CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group / G. Amarilio, D. Rothman,

K. Manthiram [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2020. – Vol. 8 (1). – P.31.

17. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2019. – Vol. 78. – P.1025–1032.
18. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients / M. Hofer, P. Pillet, M.-M. Cochard [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53 (6). – P.1125–1129.
19. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes / D. Tasher, M. Stein, I. Dalal, E. Somekh // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 97. – P.1090–1092.
20. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain / C. Quintana-Ortega, E. Seoane-Reula, L. Fernández [et al.] // *Eur. J. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 8 (2). – P.73–78.
21. *Abramson, J.S.* Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis / J.S. Abramson, L.B. Givner // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 8 (2). – P.119–120.
22. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) / M.J. Burton, A.J. Pollard, J.D. Ramsden [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 9. – CD008669.
23. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review / N. Ter Haar, H. Lachmann, S. Ozen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72 (5). – P.678–685.

REFERENCES

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110 (1): 43–46.
2. Safina AI, Lutfullin IYa, Zakirov KZ, Shapiro VYu. Sluchay trudnoy diagnostiki bol'noy s sindromom Marshalla [A case of difficult diagnosis of a patient with Marshall syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2011; 92 (2): 287–289.
3. Kuznetsova SA, Zryachkin NI, Tsareva YuA, et al. PFAPA-sindrom: sovremennaya paradiigma i opisaniye klinicheskogo sluchaya [PFAPA-syndrome: modern paradigm and description of a clinical case]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2018; 46 (2): 184–193. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.
4. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159 (6): 958–964.
5. Kozlova AL, Barabanova OV, Kalinina MP, Shcherbina AYU. Autovospalitel'nyye sindromy v pediatrii (obzor literatury i sobstvennyye klinicheskiye nablyudeniya) [Autoinflammatory syndromes in pediatrics (literature review and own clinical observations)]. *Doktor Ru [Doctor Ru]*. 2015; 10 (111): 38–45.
6. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14 (1): 38.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013; 102: 187–192.
8. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of

- 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (2): 269–271.
9. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013; 4: 351.
 10. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016; 138 (3): e20154572.
 11. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 293417.
 12. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010; 30 (5): 633–636.
 13. Kolly L, Busso N, Von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, Simon G, Ives A, Guarda G, So A, Morris MA, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (6): 1635–1643.
 14. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999; 18 (1): 68-69.
 15. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R, Simonini G, Pelagatti MA, Baldi M, Ceccherini I, Plebani A, Frenkel J, Sormani MP, Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009; 124(4): e721–728.
 16. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G, Cherian J, Zhao Y, DeLaMora P, Syverson G, Nativ S, Twilt M, Michelow IC, Stepanovskiy Y, Thatayatikom A, Harel L, Akoghlanian S, Tucker L, Marques MC, Srinivasalu H, Propst EJ, Licameli GR, Dedeoglu F, Lapidus S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020; 18 (1): 31.
 17. Gattorno M, Hofer M, Federici S for the Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78: 1025-1032.
 18. 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, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (6): 1125–1129.
 19. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 1090–1092.
 20. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, Camacho M, Olbrich P, Neth O, Murias S, Udaondo C, Remesal A, Calvo C, Alcobendas R. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. *Eur J Rheumatol*. 2020; 8 (2): 73–78.
 21. Abramson JS TJ, Givner LB. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis*. 1989; 8 (2): 119–120.
 22. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LYe, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD008669.
 23. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (5): 678-685.