

Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома: современный взгляд и описание двух клинических случаев

В.А. Иванов^{1✉}, vanov.va@inbox.ru, **Е.Н. Котова**^{1,2}, **Р.Т. Худжадзе**¹, **К.К. Баранов**^{1,2}, **С.С. Есиев**¹, **Я.Д. Шанский**¹, **Э.О. Вязьменов**^{1,2}, **А.А. Протасов**^{1,2}, **М.М. Полунин**², **Ю.А. Беспятых**^{1,3,4}

¹ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9

⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Резюме

В практике лор-врачей отмечены случаи заболевания, схожего по симптомам с хроническим адено tonsзиллитом, но нечувствительного к консервативной терапии. Данное заболевание впервые описано в 1987 г. и носит название «PFAPA-синдром». Установлена периодичность возникновения комплекса симптомов и его регресс при применении кортикостероидов. Аденоотомия/адено tonsзиллэктомия позволяет устранить симптомы заболевания или серьезно снизить частоту рецидивов. Цель проведенной работы – выявление гистологических признаков, сопутствующих PFAPA-синдрому. Проведено гистологическое и ПЦР-исследование возбудителей в операционном материале аденоидов и миндалин. Приведены клинические случаи: пациент К. 3 лет, с 1 года 3 мес. у ребенка наблюдали повторные случаи лихорадки, осложненные аденоидитом, фарингитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом, с периодичностью 1,5–2 мес. по 6–7 эпизодов в год. Курсы противовирусной терапии не дали эффекта. Проба с преднизолоном из расчета 1,5 мг/кг массы тела – положительная. Ребенку проведена адено tonsзиллэктомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период – без особенностей. Период катamnестического наблюдения составил более 1 года, за время наблюдения рецидивов заболевания не отмечено. Пациент Ф. 6 лет, с 4 лет у ребенка отмечены рецидивирующие, с периодичностью 1,5–2 мес., ОРВИ, адено tonsзиллиты, сопровождающиеся шейным лимфаденитом и фебрильным повышением температуры. Проба с кортикостероидами – положительная. К 6 годам пациенту установлен диагноз «PFAPA-синдром». Ребенку проведена адено tonsзиллэктомия. В катamnезе рецидивов заболевания не отмечено. В результате были выявлены гистологические особенности строения небных и глоточных миндалин, характерные для PFAPA-синдрома. Выводы: PFAPA-синдром сопровождается уменьшением линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов и увеличением толщины эпителия слизистой оболочки.

Ключевые слова: аденоиды, небные миндалины, лихорадка, аденоотомия, адено tonsзиллэктомия, лихорадка, PFAPA-синдром

Для цитирования: Иванов ВА, Котова ЕН, Худжадзе РТ, Баранов КК, Есиев СС, Шанский ЯД, Вязьменов ЭО, Протасов АА, Полунин ММ, Беспятых ЮА. Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома: современный взгляд и описание двух клинических случаев. *Медицинский совет.* 2024;18(11):298–305. <https://doi.org/10.21518/ms2024-224>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of the tonsils in the genesis of PFAPA syndrome: a modern view and description of two clinical cases

Viktor A. Ivanov^{1✉}, vanov.va@inbox.ru, **Elena N. Kotova**^{1,2}, **Rusudan T. Khudzhadze**¹, **Konstantin K. Baranov**^{1,2}, **Sulejman S. Esiev**¹, **Yaroslav D. Shansky**¹, **Eduard O. Vyazmenov**^{1,2}, **Artem A. Protasov**^{1,2}, **Mikhail M. Polunin**², **Julia A. Bespyatykh**^{1,3,4}

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Mendeleev University of Chemical Technology of Russia; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia

⁴ Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

In ENT clinical practice, there are cases of a disease similar to those ones of chronic adenotonsillitis, but insensitive to the designated conservative therapy. This disease was first described in 1987 and is called PFAPA syndrome. Its symptoms periodicity and its regression when corticosteroids are prescribed were established. Adenotomy/adenotonsillectomy can eliminate the symptoms of the disease or significantly reduce the frequency of relapses. The histological features of the structure of the palatine and pharyngeal tonsils, as well as the characteristics of the PFAPA-syndrome, were revealed. Clinical Case Description: patient K., 3 years old, repeated cases of fever were recorded in the child from the age of 1 year 3 months. They were initially regarded as manifestations of acute respiratory viral infections, complicated by adenoiditis, pharyngitis, aphthous stomatitis and cervical lymphadenitis, with a frequency of 1.5–2 months, 6–7 episodes per year. The antiviral therapy was prescribed without any effect. A prednisolone test (1.5 mg/kg) was positive; it led to a rapid normalization of body temperature and condition improvement. The adenotonsillectomy was done. Surgical intervention and the postoperative period were uneventful. The follow-up period was without any recurrence of the disease for more than 1 year. Patient F., 6 years old, had, the recurrent (each 1.5–2 months), acute respiratory viral infections, adenotonsillitis, accompanied by lymphadenitis and febrile fever. A prednisolone test was positive. The patient was diagnosed with PFAPA syndrome by the age of 6. The adenotonsillectomy was done. No disease relapses were noted in the follow-up.

Keywords: adenoids, palatine tonsils, fever, adenotomy, adenotonsillectomy, pyrexia, PFAPA

For citation: Ivanov VA, Kotova EN, Khudzhadze RT, Baranov KK, Esiev SS, Shansky YaD, Vyazmenov EO, Protasov AA, Polunin MM, Bespyatykh JuA. The role of the tonsils in the genesis of PFAPA syndrome: a modern view and description of two clinical cases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):298–305. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-224>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 1987 г. впервые было описано состояние, характеризующееся комплексом симптомов, таких как лихорадка, афтозный стоматит, шейный лимфаденит и фарингит. Также была отмечена периодичность возникновения симптомов и неэффективность применения противовирусных и антибактериальных препаратов. Данное состояние получило название PFAPA-синдрома. Позже был отмечен регресс симптомов на фоне однократного приема кортикостероидных препаратов и облегчение течения заболевания после проведения аденотомии или тонзиллэктомии [1]. Недавний обзор Cosgrain [2] показывает недостаточность данных для того, чтобы считать аденотомию и аденотонзиллэктомию доказанным методом терапии PFAPA-синдрома. Отсутствие четких клинических рекомендаций и низкая информированность медицинского персонала приводят к поздней диагностике [3] и необоснованной фармакотерапии в отношении пациентов.

На протяжении длительного времени оставались неясными причины нечувствительности некоторых пациентов, страдающих от рецидивирующего шейного лимфаденита, к специфической противовирусной и антибактериальной терапии. Заболевание, ошибочно принимаемое за периодические обострения хронического аденоидита или аденотонзиллита, проявлялось в виде повторяющихся, регулярных и стереотипных эпизодов лихорадки, увеличения шейных лимфоузлов, образования болезненных язв на слизистых оболочках, в т. ч. рта и влагища [4, 5]. Бактериально-вирусная теория подкреплялась фактом снижения частоты приступов или полным их исчезновением после проведения аденотонзиллэктомии, т. к. аденоиды и миндалины рассматривались как естественный резервуар инфекционных возбудителей [6]. В 1987 г. была отмечена периодичность приступов и предложена аутоиммунная гипотеза заболевания [7]. Термин «PFAPA-синдром»

(синдром Маршалла) представляет собой акроним его основных клинических проявлений: periodic fever (периодическая лихорадка), aphthous stomatitis (афтозный стоматит), pharyngitis (фарингит) и adenitis (шейный лимфаденит). Из неспецифических, но достаточно частых симптомов можно отметить абдоминальную боль, испытываемую пациентами во время приступа [8]. Дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается в возрасте до 5 лет. При отсутствии лечения чаще всего происходит инволюция симптомов вплоть до полного выздоровления к подростковому возрасту [9]. PFAPA-синдром во многом является диагнозом исключения [10], на сегодняшний день существует единственный критерий – полное разрешение эпизода одной или двумя дозами кортикостероидов [11, 12]. Однако применение кортикостероидов не предотвращает возникновения нового приступа и, по некоторым данным, снижает продолжительность периода ремиссии [13–15].

Заболевание относится к редким (2,3 случая на 10 000 детей в возрасте до 5 лет) [16, 17], что ведет к недостаточной информированности медицинского персонала и необоснованной длительной фармакотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В данной статье представлено описание двух собственных клинических случаев с целью демонстрации поздней диагностики PFAPA-синдрома, необходимости проведения дифференциального диагноза и оценки роли вирусных и бактериальных агентов в развитии заболевания.

Пациент К, мальчик 3 лет, поступил в отделение оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России для проведения хирургического лечения. С 1 года 3 мес. у ребенка регистрировались повторные случаи лихорадки, которые расценивались первоначально как проявления ОРВИ, осложненные аденоидитом, фарингитом, афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом,

с периодичностью 1,5–2 мес. по 6–7 эпизодов в год. Заболевание обычно разрешалось критически на 4–5-й день, независимо от проводимой терапии: антибактериальная терапия (аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды) и жаропонижающие средства. В бактериальных посевах из полости носа и ротоглотки определялась нормальная или условно-патогенная флора в низких титрах – *Staphylococcus aureus* (10^3), единичные колонии *Streptococcus epidermidis*. По результатам серологической диагностики, анализа слюны, мазков из носо- и ротоглотки, методом ПЦР неоднократно выявлялись вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [18], цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ VI). Ребенок получал курсы противовирусной терапии по назначению инфекционистов. Однако проводимые мероприятия не повлияли на частоту возникновения эпизодов заболевания, отличающегося постоянством симптомов – лихорадка, сопровождающаяся адено tonsзиллитом, стоматит и лимфаденит. Дополнительно ребенок был консультирован иммунологом: исследованы ревматоидный фактор, антистрептолизин-О (АСЛО) сыворотки крови. Результат оказался отрицательным. Также с целью исключения наследственных аутовоспалительных заболеваний оценены биохимические показатели воспаления, включая С-реактивный белок и сывороточный амилоид, вне обострения показатели оставались в норме. Выявлен дефицит витамина Д, назначена терапия. С диагностической и лечебной целью во время двух эпизодов лихорадки пациенту внутримышечно был введен преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела, что привело к быстрой нормализации температуры тела и улучшению состояния.

К 3 годам у пациента диагностирована гипертрофия аденоидов II–III степени, при этом небные миндалины практически отсутствовали. Учитывая данные анамнеза и проведенных дополнительных исследований установлен диагноз «PFAPA-синдром». Ребенку была проведена адено tonsзиллэктомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период протекали без особенностей. Период катamnестического наблюдения составил более 1 года, за время наблюдения рецидивов заболевания не отмечено.

Пациент Ф., мальчик 6 лет, поступил в отделение оториноларингологии ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России для проведения хирургического лечения. С 2 лет ребенок наблюдался аллергологом-иммунологом в связи с поллинозом. С 3 лет у ребенка отмечены рецидивирующие, с периодичностью 1,5–2 мес., ОРВИ, адено tonsзиллиты, сопровождающиеся шейным лимфаденитом и повышением температуры до фебрильных значений. Один эпизод был расценен как инфекционный мононуклеоз. По результатам серологической диагностики и анализа мазков из носо- и ротоглотки методом ПЦР неоднократно выявлялся ВЭБ. Ребенок неоднократно получал противовирусную и иммуномодулирующую терапию, и поскольку заболевание разрешалось на фоне их приема, то в течение некоторого времени состояние пациента расценивалось как персистирующая ВЭБ-инфекция. Однократно в бактериальных посевах из ротоглотки был выделен *Streptococcus pyogenes* на фоне обострения, проводилась антибактериальная терапия амоксицилина

клавуланатом. В дальнейшем на бактериологических посевах и при ПЦР-диагностике *Str. pyogenes* не выявлялся. Повышение АСЛО не выявлено. Выявлен дефицит витамина Д, назначена терапия. Проба с применением кортикостероидов – положительная.

К 6 годам пациенту установлен диагноз «PFAPA-синдром», и с учетом безуспешности консервативной терапии пациент направлен на хирургическое лечение. Ребенку была проведена адено tonsзиллэктомия. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период протекали без особенностей. В катamnезе рецидивов заболевания не отмечено.

Законные представители пациентов подписали информированное согласие на использование операционного материала в исследованиях.

Инструментальная и лабораторная диагностика

В предоперационный период были проведены исследования с целью выявления основных возбудителей инфекций. Хирургическое вмешательство проводилось строго при отрицательном анализе на наличие РНК SARS-CoV-2.

Полученный интраоперационный материал (глочные и/или небные миндалины) разделяли на 2 части и немедленно подвергали дальнейшей пробоподготовке. Было исследовано три образца от двух пациентов.

Первую часть образца помещали в стерильный физиологический раствор для выделения нуклеиновых кислот (НК) и дальнейшего ПЦР-исследования. Второй, предназначенный для гистологического исследования, образец после первичной вырезки фиксировали в 10%-ном забуференном формалине рН 7,4 («БиоВитрум», Россия).

Экстракция НК из биологического материала

Образец операционного материала, помещенный в изотонический физиологический раствор, предварительно был гомогенизирован в ручном гомогенизаторе. Выделение НК проводили набором «НК-сорбент (Feces)» («Литех», Россия) согласно инструкции к набору. Контроль качества выделения осуществляли, используя прилагаемый к набору внутренний контроль. До проведения ПЦР выделенную ДНК и РНК хранили при температуре -20°C .

Анализ наличия инфекционных агентов

Полуколичественный анализ проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов («Литех», Россия), представленных в табл. 1.

Аmplификацию и учет результатов проводили на приборе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США). Всего было проанализировано 3 образца операционного материала. С целью контроля качества проведения исследования образцов использовали коммерческие положительные и отрицательные контроли, прилагаемые к наборам. ПЦР проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам реактивов.

Гистологическое исследование

Материал, предназначенный для гистологического исследования, вырезали таким образом, чтобы в плоскость среза попадала интересующая исследователя зона образца, и фиксировали в 20-кратном объеме 10%-ного

● **Таблица 1.** Перечень тест-систем, используемых для выявления возбудителей инфекций в образцах операционного материала

● **Table 1.** Test systems used for detection of infectious agents in surgical material samples

Название тест-системы	Выявляемый возбудитель
Герпол 1 + 2	<i>Human alphaherpesvirus 1 + Human alphaherpesvirus 2</i>
Цитопол	<i>Cytomegalovirus</i>
Эбарпол	<i>Human gammaherpesvirus 4 (Epstein-Barr virus)</i>
Пневмококк	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Полимик 1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Пневмопол-Хл	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Стрептопол-А	<i>Streptococcus pyogenes</i> (БГСА)
Герпол 6	<i>Human betaherpesvirus 6A</i>
Колипол («Септоскрин»)	<i>Escherichia coli</i>
Стафипол («Септоскрин»)	<i>Staphylococcus aureus</i>
Стрептопол («Септоскрин»)	<i>Streptococcus spp.</i>
Поливирус SARS-CoV-2-Express	SARS-CoV-2

забуферного формалина на протяжении 48 ч. В дальнейшем материал подвергали гистологической проводке с использованием восходящих концентраций изопропилового спирта. Просветление образцов проводили орто-ксилолом («Химмед», Россия). Заливку образцов осуществляли на заливочной станции HistoStar (ThermoFisher Scientific, Великобритания) с использованием Гистомикса Экстра («Биовитрум», Россия). Готовили срезы толщиной 3 мкм с использованием ротационного микротомы Thermo HM 340 (ThermoFisher Scientific) и наносили их на заряженные гистологические стекла без полилизинного покрытия с применением системы переноса гистологических срезов Thermo STS (ThermoFisher Scientific). Стекла сушили в вертикальном положении при 40 °С в течение 24 ч. Перед окрашиванием проводили депарафинизацию образцов в двух сменах ксилола и изопропилового спирта. Окрашивали гематоксилин-эозином («Биовитрум», Россия) на протяжении 6 мин и 20 с соответственно. Полученный препарат после дегидратации и просветления заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды Био-Маунт («Биовитрум», Россия). Визуализацию гистологических образцов проводили при помощи светового микроскопа Zeiss PrimoStar (Carl Zeiss, Германия) с фотовидеокамерой ADF PRO 08 (ADF, Китай). Для проведения статистической обработки данных проводили измерение параметров образца средствами встроенного программного обеспечения камеры. Оценивалось несколько полей зрения при увеличении $\times 10$ на объективе, на каждом из которых проводили измерения площади и линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов по наибольшему диаметру. Эпителий измеряли каждые 150 мкм протяженности. Количество измерений каждого параметра (n) указано в *табл. 3*.

● **Таблица 2.** Результаты диагностики инфекционных возбудителей

● **Table 2.** Results of infectious agents' diagnostics

Пациент	Выявленный инфекционный агент	
	Предоперационное исследование	Операционный материал
Пациент К. (аденоиды)	ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-VI	-
Пациент Ф. (аденоиды)	ВЭБ, <i>Str. pyogenes</i>	<i>E. coli</i> , <i>Str. spp.</i>
Пациент Ф. (миндалины)		<i>Str. pyogenes</i> , <i>Str. spp.</i>

Статистика

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 13.0 (Tibco, Inc., 2018, США). Значимость различий оценивали по критерию Манна – Уитни. Различие считалось статистически значимым при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные пред- и постоперационного исследования на возбудителей бактериальных и вирусных инфекций представлены в *табл. 2*.

Было проведено исследование 6 гистологических препаратов от 2 пациентов с установленным диагнозом «PFAPA-синдром», положительной дексаметазоновой пробой. В качестве контрольной группы использованы гистологические препараты небных миндалин и аденоидов, полученные ранее от пациентов, страдающих от тонзиллита, аденоидита или аденоидотонзиллита, (неопубликованные данные).

В образцах тканей пациентов с выявленным PFAPA-синдромом определяется статистически достоверное увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия по сравнению с контрольными образцами. В подслизистом слое расположены множественные фолликулы со склонностью к уменьшению линейных размеров и площади светлых центров (*рис. 1, 2*).

В некоторых областях фолликулы расположены в несколько слоев и имеют большой разброс по размеру (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

PFAPA-синдром относится к панэнтическим заболеваниям, несколько чаще наблюдается у мальчиков, в 55–75% случаев [19, 20]. В представленных наблюдениях оба пациента – лица мужского пола.

PFAPA-синдром является диагнозом исключения, т. к. в первую очередь следует проводить дифференцировку с хроническим тонзиллитом и наследственными аутовоспалительными заболеваниями. В наших наблюдениях семейный анамнез по хроническому тонзиллиту не был отягощен, пациенты обследованы иммунологами. Сегодня PFAPA-синдром рассматривается как полигенное или мультифакториальное заболевание, при котором модифицирующую роль играют негенетические [21], возможно,

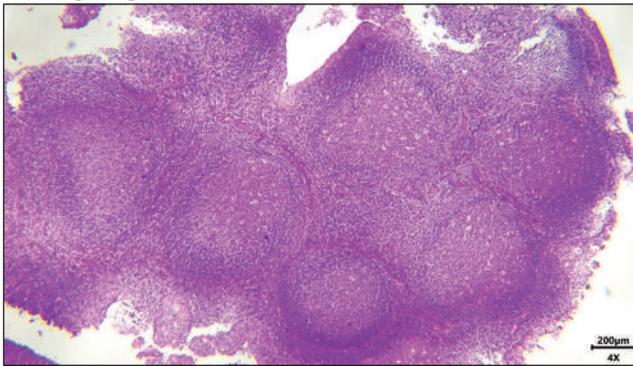
● **Таблица 3.** Результаты измерений светлых центров лимфоидных фолликулов и толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия

● **Table 3.** The measurements of the light centers of lymphoid follicles and the thickness of the stratified squamous non-keratinized epithelium

Образец	Герминативные центры (число событий/диаметр, мкм)	Герминативные центры (число событий/площадь, мкм ²)	Эпителий, (число событий/толщина, мкм)
Пациент К. (аденоиды)	(n = 25)/393, p < 0,01	(n = 25)/121 145, p < 0,01	(n = 19)/167, p < 0,01
Пациент Ф. (аденоиды)	(n = 46)/453, p < 0,01	(n = 46)/150 430, p = 0,0229	(n = 34)/239, p < 0,01
Пациент Ф. (миндалины)	(n = 58)/498, p = 0,26	(n = 58)/97 787, p < 0,01	(n = 32)/155, p < 0,01
Контроль (аденоиды)	(n = 26)/641	(n = 26)/266 702	(n = 35)/72
Контроль (миндалины)	(n = 29)/565	(n = 29)/211 261	(n = 34)/89

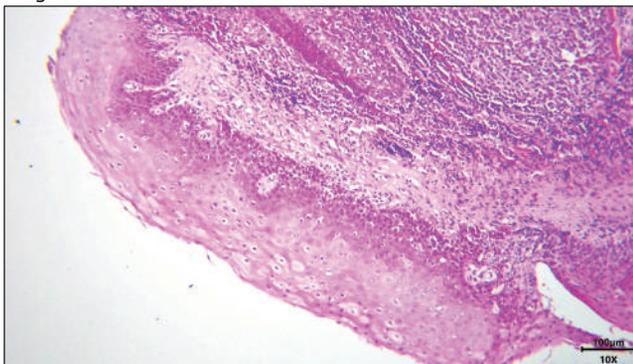
● **Рисунок 1.** Уменьшенные размеры светлых центров лимфоидных фолликулов. Пациент К. Формалин-фиксированная ткань аденоидов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×4

● **Figure 1.** Reduced size of light centers of lymphoid follicles. Patient K. Formalin-fixed adenoid tissue. Hematoxylin-eosin staining. Magn. ×4



● **Рисунок 2.** Увеличение толщины эпителия. Пациент Ф. Формалин-фиксированная ткань аденоидов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×10

● **Figure 2.** Increasing of the epithelium thickness. Patient F. Formalin-fixed adenoid tissue. Hematoxylin-eosin staining. Magn. ×10



Для каждого значения указан размер выборки (n), медиана значений и уровень значимости (p). Статистически достоверные данные выделены жирным цветом

средовые факторы, в частности инфекция. Имеются доказательства связи синдрома с персистенцией вирусной инфекцией: вирусом Эпштейна – Барр, латентными вирусами герпеса 1-го, 2-го типов и цитомегаловирусом, а также бактериальной инфекцией, ассоциированной с *Mycobacterium chelonae*, *Plasmodium*, *Borrelia* и семействами *Brucellaceae*, *Paramyxoviridae* [22]. Участие инфекционных агентов

в генезе PFAPA-синдрома косвенно подтверждается тем, что тонзиллэктомия, аденотомия или аденотонзиллэктомия, как правило, приводят к выздоровлению или существенному облегчению течения заболевания [23, 24], что отмечено и в наших наблюдениях. Клиническое излечение можно гипотетически объяснить тем, что удаление достаточно большого массива иммунокомпетентной ткани во время тонзиллэктомии резко снижает количество продуцируемых клонов В-клеточной памяти, которые вызывают аутоиммунные реакции организма [25]. Хотя два небольших рандомизированных контролируемых испытания [26, 27] показали, что у пациентов с PFAPA-синдромом отмечается уменьшение тяжелых эпизодов после тонзиллэктомии по сравнению с теми, кто получает консервативную терапию без хирургического вмешательства, сообщество Sosgrain пришло к выводу, что подобные доказательства являются спорными, соответственно, требуются дальнейшие исследования для большей уверенности в выборе данного метода лечения [2].

У пациентов, находившихся под нашим наблюдением, отмечен дефицит витамина D. В литературе есть указания о корреляции между недостаточностью/дефицитом витамина D и PFAPA-синдромом [28]. Однако эти данные не являются достаточными, чтобы предложить витамин D в качестве профилактической терапии, и требуют дальнейшего исследования.

Установлено, что имеются статистически достоверные гистологические признаки, сопровождающие PFAPA-синдром. Выявлено статистически достоверное уменьшение в 1,6–1,4 раза (p < 0,01) линейных размеров светлых центров лимфоидных фолликулов в аденоидах по сравнению с образцами пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом. Продемонстрирована статистически недостоверная тенденция к уменьшению линейных размеров светлого центра лимфоидных фолликулов в небных миндалинах (p = 0,26). Площадь светлого центра лимфоидных фолликулов аденоидов и миндалин у пациентов с PFAPA-синдромом снижалась в 1,8–2,2 и 2,2 раза соответственно. Одновременно отмечено увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия в 2,3–3,3 и 1,7 (p < 0,05) раза для аденоидов и небных миндалин соответственно по сравнению с образцами пациентов, страдающих хроническим тонзиллитом, что согласуется с литературными данными [29]. Уменьшение

размеров светлых центров лимфоидных фолликулов и увеличение толщины эпителия не является специфичным признаком для данного заболевания [30], а потому не может быть использовано как самостоятельный диагностический признак. Полученные результаты согласуются с литературными данными, полученными другими авторами, однако количество наблюдений недостаточно для полноценного исследования и требуется дополнительный сбор материалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная постановка диагноза при PFAPA-синдроме позволит уменьшить лекарственную нагрузку на пациента. В представленной работе продемонстрирована клиническая результативность аденотонзиллэктомии как метода терапии PFAPA-синдрома. Эффективность

в данном случае, по всей видимости, связана с удалением иммунокомпетентной ткани, которая, ввиду инфекционной стимуляции, вызывает аутовоспалительные реакции организма. Выявлено уменьшение линейного размера и площади светлых центров лимфоидных фолликулов, увеличение толщины многослойного плоского неороговевающего эпителия, характерные для PFAPA-синдрома, которые, однако, не являются узкоспецифичными для данной патологии, но могут служить потенциальными вспомогательными критериями для дифференциальной диагностики с хроническим аденотонзиллитом. Стоит отметить: в исследовании рассмотрено два клинических случая, что не является репрезентативной выборкой, и требуется дальнейший сбор информации.

Поступила / Received 24.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2024
Принята в печать / Accepted 20.04.2024



Список литературы / References

- Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, Roberson D. Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):670–673. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.6.670>.
- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(12):CD008669. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008669.pub3>.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):981–984. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.084731>.
- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002;86(6):434–435. <https://doi.org/10.1136/adc.86.6.434>.
- Scattoni R, Verrotti A, Rinaldi VE, Paglino A, Carelli A, D'Alonzo R. Genital ulcer as a new clinical clue to PFAPA syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(3):286–288. <https://doi.org/10.1111/ced.12524>.
- Caneira T, Subtil J, Saraiva J. PFAPA syndrome: A practical review. *J Otolaryngol ENT Res.* 2022;14(2):52–55. <https://doi.org/10.15406/joentr.2022.14>.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987;110(1):43–46. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80285-8).
- Vanoni F, Caorsi R, Aebly S, Cochard M, Antón J, Berg S et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0277-2>.
- Козлова АЛ, Леонтьева МЕ, Велиева ПТ, Калинина МП, Деордиева ЕА, Швец ОА и др. Аутовоспалительное заболевание – синдром PFAPA: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(3):56–64. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>.
- Kozlova AL, Leontieva ME, Velieva PT, Kalinina MP, Deordieva EA, Shvets OA et al. An autoinflammatory disease – PFAPA syndrome: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(3):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64>.
- Kanik A, Eliacik K, Kanik ET, Tekindal MA. Clinical Usefulness of Acute-Phase Markers in Distinguishing between PFAPA and Other Exudative Tonsillitis Causes: A Methodological Study. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1):fmaa124. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa124>.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):678–685. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201268>.
- Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, 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. <https://doi.org/10.1177/000348940311200412>.
- Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.08.014>.
- Таточенко ВК, Федоров АМ, Бакрадзе МД, Николаев АС, Степаненкова ЛП, Митюшин ИЛ, Чигибаева ЕВ. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (синдром Маршалла). *Вопросы современной педиатрии.* 2003;2(6):42–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-periodicheskoy-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-sheynogo-limfadenita-sindrom-marshalla>.
- Tatochenko VK, Fyodorov AM, Bakradze MD, Nikolaev AS, Stepanenkova LP, Mityushin IL, Chigibaeva EV. Syndrome of intermittent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome). *Current Pediatrics.* 2003;2(6):42–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-periodicheskoy-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-sheynogo-limfadenita-sindrom-marshalla>.
- Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, Ipek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health.* 2016;36(4):270–274. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000051>.
- Лутфуллин ИЯ, Салугина СО, Даминова МА, Газизов ИМ. Современный взгляд на проблему PFAPA-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(4):78–84. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14>.
- Lutfullin IYa, Saluginina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(4):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14>.
- Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7(3):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.05.004>.
- Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol.* 2015;65(1):139–147. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.01.004>.
- 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(2):187–192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1125–1129. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket460>.
- Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* 2019;39(6):957–970. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>.
- Terry J, Brown K, Hiebert J, Al-Rawahi GN, Moxham JP, Krajdien M et al. Measles Lymphadenopathy in a Child with PFAPA Syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2018;21(5):497–501. <https://doi.org/10.1177/1093526617727970>.
- Кузнецова СА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(2):184–193. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.

- Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YA, Elizarova TV, Zakharova GR. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.
24. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarlyo G, Barron K, Kim H et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):883–889. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3688-3>.
25. Шмелева ЛП. Тонзиллэктомия в лечении PFAPA-синдрома у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(2):47–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rcbssd>.
- Shmeleva LP. Tonsillectomy is a treatment option in children with PFAPA syndrome. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(2):47–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rcbssd>.
26. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007;151(3):289–292. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015>.
27. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009;155:250–253. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>.
28. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):362–364. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.027>.
29. Manthiram K, Correa H, Boyd K, Roland J, Edwards K. Unique histologic features of tonsils from patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1309–1317. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3773-8>.
30. Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, Klos J et al. Reduced Number of CD8+ Cells in Tonsillar Germinal Centres in Children with the Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome. *Scand J Immunol*. 2015;82(1):76–83. <https://doi.org/10.1111/sji.12303>

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Беспятых

Концепция и дизайн исследования – Е.Н. Котова, Ю.А. Беспятых

Написание текста – В.А. Иванов, Ю.А. Беспятых, Е.Н. Котова

Сбор и обработка материала – В.А. Иванов, С.С. Есиев, А.А. Протасов, Р.Т. Худжадзе, Э.О. Вязьменов

Обзор литературы – В.А. Иванов, Е.Н. Котова

Анализ материала – В.А. Иванов, Я.Д. Шанский, М.М. Полунин

Статистическая обработка – Я.Д. Шанский

Редактирование – Е.Н. Котова, К.К. Баранов, М.М. Полунин

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Беспятых

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia A. Bespyatykh

Study concept and design – Elena N. Kotova, Julia A. Bespyatykh

Text development – Viktor A. Ivanov, Julia A. Bespyatykh, Elena N. Kotova

Collection and processing of material – Viktor A. Ivanov, Sulejman S. Esiev, Artem A. Protasov, Rusudan T. Hudjadze, Eduard O. Vyazmenov

Literature review – Viktor A. Ivanov, Elena N. Kotova

Material analysis – Viktor A. Ivanov, Yaroslav D. Shansky, Mikhail M. Polunin

Statistical processing – Yaroslav D. Shansky

Editing – Elena N. Kotova, Konstantin K. Baranov, Mikhail M. Polunin

Approval of the final version of the article – Julia A. Bespyatykh

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Иванов Виктор Андреевич, младший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0003-4766-1386>; vanov.va@inbox.ru

Котова Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>; enkotova@yandex.ru

Худжадзе Русудан Тамазовна, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; xudjadze.r@rcpcm.org

Баранов Константин Константинович, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий оториноларингологическим отделением, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-8268-815X>; kbb333@mail.ru

Есиев Сулейман Сергеевич, лаборант-исследователь, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; kar20081@gmail.com

Шанский Ярослав Дмитриевич, к.б.н., научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>; yar.shansky@rcpcm.org

Вязьменов Эдуард Олегович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-оториноларинголог, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-2880-4882>; hndocor@gmail.com

Протасов Артем Андреевич, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4333-6255>; artemprotasoff@gmail.com

Полунин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9086-726X>; mmpolunin@gmail.ru

Беспярых Юлия Андреевна, к.б.н., руководитель Центра молекулярной медицины и диагностики, заведующая лабораторией молекулярной медицины, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства; 119435, Россия, Москва, Малая Пироговская, д. 1а; доцент кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева; 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9; магистр направления «Общественное здравоохранение», Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>; JuliaBes@rcpcm.org

Information about the authors:

Viktor A. Ivanov, Junior Research Associate, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4766-1386>; Ivanov@rcpcm.org

Elena N. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>; enkotova@yandex.ru

Rusudan T. Hudjadze, Clinical Laboratory Diagnostics Specialist, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; xudjadze.r@rcpcm.org

Konstantin K. Baranov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of ENT Department, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8268-815X>; kkb333@mail.ru

Sulejman S. Esiev, Research Assistant, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; kap20081@gmail.com

Yaroslav D. Shansky, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4672-2474>; yar.shansky@rcpcm.org

Eduard O. Vyazmenov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Otolaryngologist, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2880-4882>; hdoctor@gmail.com

Artem A. Protasov, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4333-6255>; artemprotasoff@gmail.com

Mikhail M. Polunin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9086-726X>; mmpolunin@gmail.ru

Julia A. Bespyatykh, Cand. Sci. (Biol.), Chief of Centre of Molecular Medicine and Diagnostics, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Head of the Laboratory of Molecular Medicine, Associate Professor at the Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev Russian Chemical Technology University; 9, Miusskaya Square, Moscow, 125047, Russia; Master of Science in Public Health, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>; JuliaBes@rcpcm.org