

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 27.07.2022  
Принята к печати 29.08.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64

# Аутовоспалительное заболевание – синдром PFAPA: опыт одного Центра

А.Л. Козлова, М.Е. Леонтьева, П.Т. Велиева, М.П. Калинина, Е.А. Деордиева, О.А. Швец,  
Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Н.С. Грачев, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна,  
канд. мед. наук, старший научный  
сотрудник отдела оптимизации лечения  
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: annamax-99@mail.ru

Целью настоящей работы был анализ лабораторных и клинических данных 101 пациента (61 мальчик и 40 девочек) с диагнозом «синдром PFAPA/синдром Маршалла». Возраст манифестации синдрома PFAPA составил от 8 до 36 месяцев (медиана – 18 месяцев). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В большинстве случаев клинические проявления включали рецидивирующие лихорадки, признаки острого тонзиллита, у 84% пациентов с налетом на миндалинах, шейным лимфаденитом. В меньшем количестве встречались такие клинические проявления, как диарея, рвота, миалгия, артралгия, сыпь. Все пациенты соответствовали критериям G.S. Marshall. Наш опыт ведения пациентов с синдромом PFAPA складывается из симптоматической терапии жаропонижающими препаратами, кратковременной терапии глюкокортикостероидами и тонзиллэктомии. В большинстве случаев к 7 годам наступает полное разрешение клинических проявлений синдрома PFAPA, независимо от варианта проводимой терапии.

**Ключевые слова:** аутовоспалительный синдром, синдром PFAPA, синдром Маршалла, рецидивирующий тонзиллит, периодический синдром, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 56–64.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.07.2022  
Accepted 29.08.2022

## An autoinflammatory disease – PFAPA syndrome: a single-center experience

A.L. Kozlova, M.E. Leontieva, P.T. Velieva, M.P. Kalinina, E.A. Deordieva, O.A. Shvets, N.B. Kuzmenko,  
A.A. Mukhina, N.S. Grachev, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Anna L. Kozlova, Cand. Med. Sci.,  
a senior researcher at the Department  
of Treatment Optimization  
for Immunodeficiencies, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: annamax-99@mail.ru

The aim of this study was to analyze the clinical and laboratory data of 101 patients (61 boys, 40 girls) diagnosed with PFAPA syndrome. The age of onset of PFAPA syndrome ranged from 8 to 36 months (the median age of onset was 18 months). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. In most cases, clinical manifestations included recurrent fevers, acute tonsillitis (in 84% of cases, the tonsils were covered with a whitish coating), and cervical lymphadenitis. More rarely, the patients had diarrhea, vomiting, myalgia, arthralgia, and rash. All of the patients met the criteria proposed by G.S. Marshall. Our management strategies for patients with PFAPA syndrome include symptomatic treatment with antipyretics, short-term glucocorticosteroid therapy, and tonsillectomy. The majority of patients have complete resolution of PFAPA symptoms by the age of 7 regardless of the type of therapy.

**Key words:** autoinflammatory syndrome, PFAPA, Marshall syndrome, recurrent tonsillitis, periodic syndrome, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 56–64.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64

**С**индром PFAPA (Periodic Fevers with Aphthous stomatitis Pharyngitis and Adenitis) – это аутовоспалительное заболевание (ABЗ), характеризующееся периодической лихорадкой, афтозным стоматитом, фарингитом и/или шейным лимфаденитом [1]. Впервые синдром PFAPA был описан в 1987 г.: G.S. Marshall и соавт. представили 12 клинических случаев с периодической лихорадкой, без признаков циклической нейтропении и отставания в развитии и росте [2]. В дальнейшем данное состояние нередко называлось по имени первого автора – синдром Маршалла, однако в международной литературе в настоящее время этот термин практически не употребляется. Синдром PFAPA является наиболее частым ABЗ у детей [1, 3, 4], при этом указать точную распространенность заболевания в популяции не представляется возможным [5–9]. Манифестация заболевания в большинстве случаев приходится на

возраст до 5 лет, его саморазрешение наступает в подростковом возрасте [5, 10–12]. Патогенез заболевания в настоящее время остается неясным [13]. Универсальные генетические дефекты у пациентов с синдромом PFAPA не описаны, и данное состояние относится к полигенным ABЗ. Специфические лабораторные данные для этого синдрома также отсутствуют. Во время приступа у многих, однако далеко не у всех пациентов, в периферической крови наблюдаются признаки умеренного лейкоцитоза с повышением уровней моноцитов и нейтрофилов, снижение уровней лимфоцитов и эозинофилов, тромбоцитоз, а также повышение скорости оседания эритроцитов, уровней С-реактивного белка, сывороточного амилоида A, S100A8/A9 и S100A12 [6, 14–19].

Диагностические критерии синдрома PFAPA, предложенные G.S. Marshall и соавт. [20], включают в себя:

1) рецидивирующие приступы лихорадок с манифестацией до 5 лет;

2) поражение верхних отделов респираторного тракта без признаков инфекции, а также (минимум 1 симптом):

- афтозный стоматит;
- шейный лимфаденит;
- признаки фарингита/тонзиллита;

3) исключение циклической нейтропении;

4) отсутствие симптомов в межприступный период;

5) соответствующее возрасту физическое и нервно-психическое развитие.

В 2019 г. на основании регистра EUROFEVER/PRINTO были модернизированы классификационные критерии для синдрома PFAPA [21], для постановки которого должно быть не менее 7 из 8 предлагаемых признаков.

Наличие:

- фаринготонзиллита;
- продолжительность приступа 3–6 дней;
- шейный лимфаденит;
- периодичность.

Отсутствие:

- диареи;
- боли в грудной клетке;
- сыпи;
- артрита.

Сравнительное гистологическое исследование миндалин пациентов с синдромом PFAPA и пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна K. Manthiram и соавт. показало, что миндалины пациентов с синдромом PFAPA имели меньшие по размеру герминативные центры и более широкий плоскоклеточный эпителий, чем у пациентов с обструктивным апноэ сна [22]. Микробиота миндалин также рассматривается как возможный триггер развития приступа, однако роль конкретных микроорганизмов не доказана. С одной стороны, микробиом как первичный фактор может оказывать влияние на запуск патологического процесса воспаления, а с другой – может являться лишь последствием множественных эпизодов воспалительного процесса и результатом многочисленной местной и системной антибактериальной терапии, применяемой у пациентов в процессе долгого диагностического поиска [23]. В настоящее время наиболее эффективными методами терапии являются применение глюкокортикостероидов (ГКС) в целях купирования приступа и хирургическое лечение (аденотонзилл-/тонзиллэктомия) [4, 6, 12, 24–31].

В статье представлены клинические и лабораторные данные группы пациентов с синдромом PFAPA, а также проведена оценка эффективности и безопасности проводимой терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Пациенты

В работе обобщены данные пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2012 г. по декабрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Изначально в исследование были включены 128 пациентов с диагнозом «синдром PFAPA», отвечающих последним классификационным критериям регистра EUROFEVER/PRINTO [21]. Однако при последующем анализе данных число пациентов было сокращено до 101, что было связано с выявлением при проведении дополнительных исследований у некоторых из них других диагнозов: другие формы АВЗ, включая моногенные, нейтропении, в том числе тяжелая врожденная нейтропения, и др. (таблица 1).

Таблица 1

Причины исключения из исследования пациентов с синдромом PFAPA, отвечающих критериям регистра EUROFEVER/PRINTO

Table 1  
Reasons for the exclusion of patients with PFAPA syndrome who meet the EUROFEVER/PRINTO classification criteria from our study

Причина исключения Reason for the exclusion	Число пациентов (n = 27) Number of patients (n = 27)
Моногенные формы АВЗ: Monogenic autoinflammatory diseases (AIDs): синдром дефицита мевалонаткиназы (МКД) mevalonate kinase deficiency (MKD) TNF-рецептор-ассоциированный периодический синдром (TRAPS) TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS)	3 1
Нейтропения Neutropenia	2
Старший возраст Older age	5
Первичный иммунодефицит неуточненный Unspecified primary immune deficiency	5
АВЗ недифференцированное Undifferentiated AID	6
Воспалительное заболевание кишечника Inflammatory bowel disease	1
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	1
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс Vesicoureteral reflux	2
Термоневроз Thermoneurosis	1

### Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование в виде полного экзомного секвенирования, таргетных панелей NGS, а также исследования отдельных генов (*MEFV*, *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*) было проведено 32/101 пациентам. Особенное внимание в виде поиска моногенной формы АВЗ было уделено пациентам, в клинической картине которых присутство-

вали нетипичные для синдрома PFAPA проявления, такие как сыпь, артралгия, миалгия.

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2010 и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия). Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое с указанием разброса и среднестатистического отклонения. Разница считалась достоверной при  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клиническая характеристика пациентов

Для проведения окончательного анализа были использованы данные 101 пациента с синдромом PFAPA. По демографическим показателям преобладали мальчики ( $n = 61$ , 60%), медиана возраста начала заболевания в группе составила 18 (8–36) месяцев, медиана возраста постановки диагноза – 42 (31–63) месяца. У 20% (20/101) пациентов имел местоотягощенный семейный анамнез в виде наличия у родственников первой линии рецидивирующего стоматита, фарингита/тонзиллита, периодических подъемов температуры (таблица 2).

Таблица 2

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ( $n = 101$ )

Table 2  
General characteristics of the patients included in the study ( $n = 101$ )

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, $n$ (%): Sex, $n$ (%):	
мальчики male	61 (60)
девочки female	40 (40)
Возраст начала заболевания (Me (Q1;Q3)), месяцы Age at disease onset (Me (Q1;Q3)), months	18 (8;36)
Возраст постановки диагноза (Me (Q1;Q3)), месяцы Age at diagnosis (Me (Q1;Q3)), months	42 (31;63)
Отягощенный семейный анамнез, $n$ (%) Positive family history, $n$ (%)	20 (20)
Молекулярно-генетическое исследование (NGS, WES), $n$ (%) Molecular genetic testing (NGS, WES), $n$ (%)	33 (32)

У всех пациентов отмечались периодические подъемы температуры тела с медианой продолжительности 4,5 (4–5) дня и медианой межприступного периода 30 (22–30) дней (таблица 3). Медиана максимальной температуры во время приступа достигала 40°C (39–40°C). В межприступный период клинические проявления пациентов не беспокоили, что согласуется с критериями G.S. Marshall [20]. Отставаний в психомоторном развитии отмечено также не было. Помимо периодических подъемов температуры тела

92/101 пациентов беспокоил тонзиллит, 59/101 – шейный лимфаденит, 52/101 – фарингит и 47/101 – стоматит (таблица 3). Тонзиллит во время приступа в 84% (85/92) случаев сопровождался белесоватым налетом на миндалинах (таблица 3, рисунок 1).

В 10 случаях в мазке из зева была выявлена патогенная микрофлора: *Staphylococcus aureus* – 3, *Escherichia coli* – 2, *Candida albicans* – 3, *Streptococcus viridans* + *Staphylococcus aureus* – 1, *Acinetobacter* + *Staphylococcus aureus* + *Haemophilus influenzae* – 1.

Помимо типичных симптомов синдрома PFAPA во время приступа у пациентов с меньшей частотой были отмечены дополнительные клинические проявления, такие как диарея 14/101, рвота 5/101, боли в мышцах 5/101 и суставах 6/101, ринит – 3/101, головная боль – 3/101, кашель – 3/101. У 4/101 пациентов во время приступа отмечены кожные высыпания, которые не требовали дополнительной терапии, не сопровождалась зудом и самостоятельно проходили после купирования приступа (таблица 3).

Таблица 3

Общая и клиническая характеристика проявлений у пациентов с синдромом PFAPA в период приступа ( $n = 101$ )

Table 3

General characteristics and clinical manifestations of PFAPA syndrome in the patients during an episode ( $n = 101$ )

Показатель Parameter	Значение Value
Межприступный период (Me (Q1;Q3)), дни Interval between episodes (Me (Q1;Q3)), days	30 (22;30)
Продолжительность приступа (Me (Q1;Q3)), дни Duration of an episode (Me (Q1;Q3)), days	4,5 (4;5)
Лихорадка, $n$ (%) Fever, $n$ (%)	101 (100)
Тонзиллит, $n$ (%): Tonsillitis, $n$ (%):	92 (91)
с налетом with a coating	85 (84)
без налета without a coating	7 (6,9)
Шейный лимфаденит, $n$ (%) Cervical lymphadenitis, $n$ (%)	59 (58)
Фарингит, $n$ (%) Pharyngitis, $n$ (%)	52 (51)
Стоматит, $n$ (%) Stomatitis, $n$ (%)	47 (47)
Боль в животе, $n$ (%) Abdominal pain, $n$ (%)	33 (32,7)
Диарея, $n$ (%) Diarrhea, $n$ (%)	14 (14)
Ринит, $n$ (%) Rhinitis, $n$ (%)	3 (3)
Отит, $n$ (%) Otitis, $n$ (%)	6 (6)
Артралгия, $n$ (%) Arthralgia, $n$ (%)	6 (6)
Рвота, $n$ (%) Vomiting, $n$ (%)	5 (5)
Экзантема, $n$ (%) Exanthema, $n$ (%)	4 (4)
Миалгии/мышечная слабость, $n$ (%) Myalgia/muscle weakness, $n$ (%)	5 (5)
Головная боль, $n$ (%) Headache, $n$ (%)	3 (3)
Кашель, $n$ (%) Cough, $n$ (%)	3 (3)

**Рисунок 1**  
Ротоглотка пациента с синдромом PFAPA во время приступа

**Figure 1**  
The oropharynx of a patient with PFAPA syndrome during an episode



### Лабораторные данные

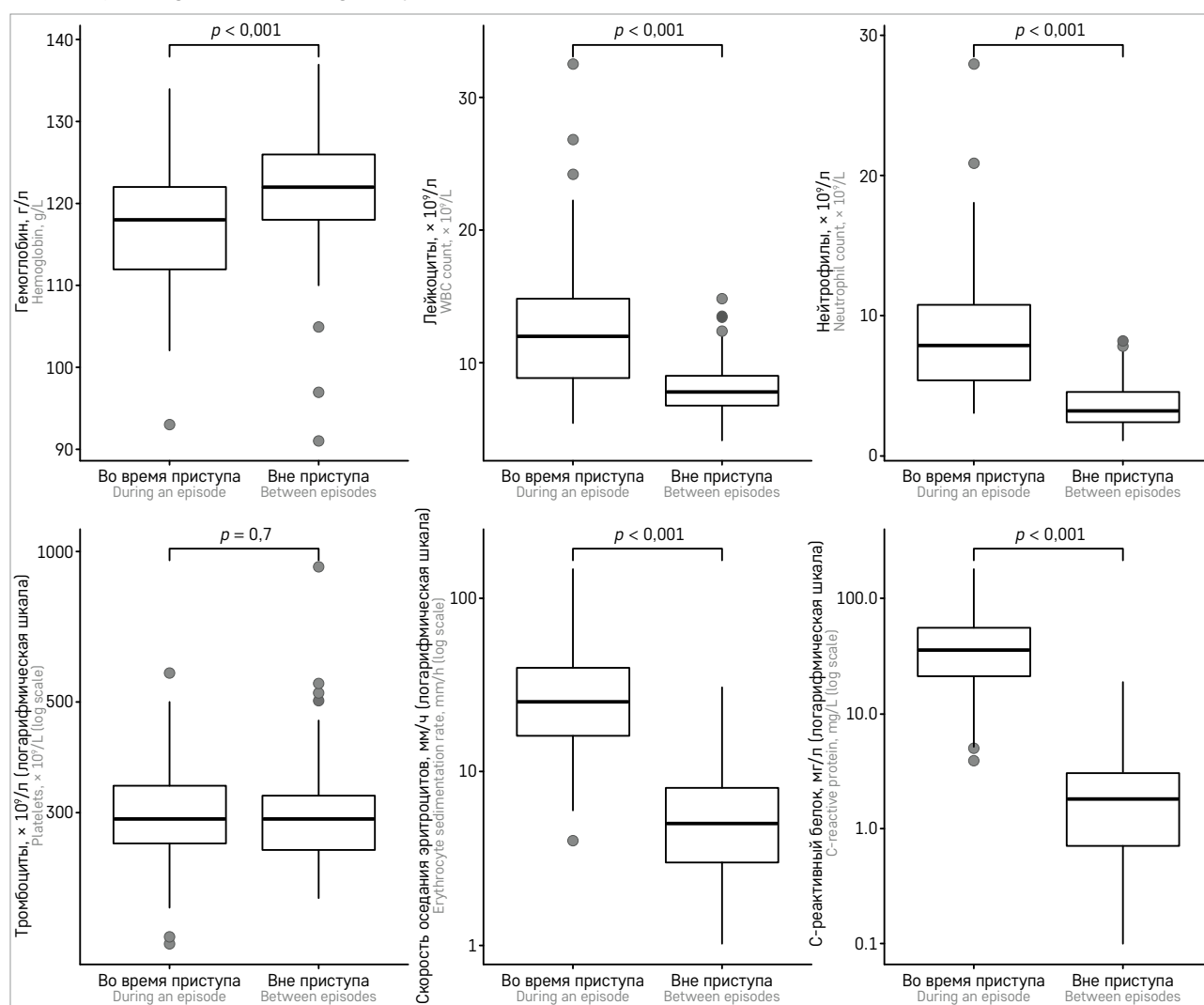
По данным лабораторных методов исследования во время приступа у пациентов отмечалась общевоспалительная реакция в виде повышения

острофазовых белков крови: скорость оседания эритроцитов максимально до 150 мм/ч, сывороточная концентрация С-реактивного белка максимально до 193 мг/л. Также отмечался лейкоцитоз с нейтрофилием: максимально до  $32,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $28,9 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. Гипохромная анемия (минимально до 93 г/л), а также тромбоцитоз (до  $570 \times 10^9/\text{л}$ ) были отмечены у 1 пациента. При оценке остальных показателей во время приступа значимых отклонений выявлено не было. В межприступный период гипохромная анемия (минимально до 91 г/л), а также тромбоцитоз (до  $934 \times 10^9/\text{л}$ ) были отмечены у 3 и 4 пациентов соответственно, в остальных случаях выраженных изменений в крови не отмечалось (рисунок 2).

По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования в исследуемой группе пациентов с синдромом PFAPA выявлено 13 генетических вариантов, которые не могли быть охарактеризованы как причинные в отношении соответствующих моно-

**Рисунок 2**  
Лабораторные показатели во время приступа и межприступный период у пациентов с синдромом PFAPA

**Figure 2**  
Laboratory findings obtained during the episodes of PFAPA and between them



генных АВЗ. Роль выявленных генетических вариантов в развитии синдрома PFAPA в настоящее время не ясна (таблица 4).

**Таблица 4**

Выявленные генетические варианты у пациентов с синдромом PFAPA ( $n = 13$ )

**Table 4**

Genetic variants identified in the patients with PFAPA syndrome ( $n = 13$ )

Генетический вариант Genetic variant	Значение Number
MEFV c.2080A>G p.Met694Val het	3
MEFV c.1223G>A p.Arg408Gln het	1
MEFV c.1105C>T p.Pro369Ser het	1
MEFV c.2177T>C p.Val726Ala het	1
MEFV c.2230G>T p.Ala744Ser het	1
MEFV c.501G>C p.Glu167Asp het	1
MEFV c.1437C>G p.Phe479Leu het	1
NLRP3 c.592G>A p.Val198Met het	2
ADA2 c.100C>T p. Arg34Trp het	1
STXBP2 c.601C>T p. Arg201Cys het	1

Нами был проведен сравнительный анализ клинической картины пациентов с синдромом PFAPA с различными выявленными генетическими вариантами, ассоциированными с АВЗ, – группа 1 ( $n = 13$ ) (таблица 4) и пациентов, которым также проводилось генетическое обследование, но генетические варианты в генах АВЗ выявлены не были – группа 2 ( $n = 20$ ). При сравнительном анализе (таблица 5) у пациентов группы 1 и группы 2 отмечаются сходные продолжительность приступа и межприступного периода, а также частота развития таких клинических проявлений, как тонзиллит, фарингит. У пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 чаще встречались симптомы шейного лимфаденита, стоматита и болей в животе – 13 (65%), 10 (50%) и 10 (50%) соответственно (таблица 5).

### Лечение

До верификации диагноза все пациенты (100%) во время приступа принимали жаропонижающие препараты, лишь в 24/101 случаях терапия была эффективна. До включения в исследование 92/101 пациента принимали жаропонижающие препараты в комбинации с антибактериальным препаратом, комбинация расценена родителями неэффективной в 84/92 случаях. После постановки диагноза «синдром PFAPA» всем пациентам была предложена терапия ГКС, на которую согласились 87/101 родителей, остальные продолжили принимать жаропонижающие препараты во время приступов. У большинства пациентов (75/87, 86%) приступ был купирован приемом преднизолона в дозе 1 мг/сут однократно (таблица 6).

У всех пациентов ( $n = 87$ ) кратковременный прием ГКС полностью купировал приступ заболевания. Продолжительность межприступного периода на фоне кратковременного приема ГКС осталась неизменной у 34/87 (39%) пациентов, межприступный

**Таблица 5**

Сравнительная характеристика пациентов с диагностически незначимыми генетическими вариантами генов АВЗ (группа 1) и пациентов без таких вариантов (группа 2)

**Table 5**

A comparative analysis of patients with diagnostically insignificant genetic variants associated with AIDs (group 1) vs patients without such variants (group 2)

Показатель Parameter	Группа 1 ( $n = 13$ ) Group 1 ( $n = 13$ )	Группа 2 ( $n = 20$ ) Group 2 ( $n = 20$ )	$p$
Межприступный период (Ме (Q1;Q3)), дни Time between episodes (Me (Q1;Q3)), days	25 (22;30)	25 (22;30)	0,6
Продолжительность приступа (Ме (Q1;Q3)), дни Duration of an episode (Me (Q1;Q3)), days	5 (4;6)	5 (4;6)	0,9
Тонзиллит, $n$ (%): Tonsillitis, $n$ (%): с налетом with a coating без налета without a coating	11 10 (77) 1 (7,7)	17 15 (75) 2 (10)	> 0,9
Шейный лимфаденит, $n$ (%) Cervical lymphadenitis, $n$ (%)	6 (46)	13 (65)	0,3
Фарингит, $n$ (%) Pharyngitis, $n$ (%)	7 (54)	10 (50)	0,4
Стоматит, $n$ (%) Stomatitis, $n$ (%)	5 (38)	11 (55)	0,4
Боль в животе, $n$ (%) Abdominal pain, $n$ (%)	5 (38)	10 (50)	0,8
Диарея, $n$ (%) Diarrhea, $n$ (%)	3 (23)	5 (25)	> 0,9
Ринит, $n$ (%) Rhinitis, $n$ (%)	1 (7,7)	1 (5)	–
Отит, $n$ (%) Otitis, $n$ (%)	1 (7,7)	0	–
Артралгия, $n$ (%) Arthralgia, $n$ (%)	2 (15)	2 (10)	–
Рвота, $n$ (%) Vomiting, $n$ (%)	1 (7,7)	2 (10)	–
Кожные проявления (экзантема), $n$ (%) Skin manifestations (exanthema), $n$ (%)	2 (15)	1 (5)	–
Миалгия/мышечная слабость, $n$ Myalgia/muscle weakness, $n$	1	0	–
Головная боль, $n$ (%) Headache, $n$ (%)	2 (15)	0	–

**Таблица 6**

Терапия у пациентов с синдромом PFAPA

**Table 6**

Therapy for the patients with PFAPA

Группа пациентов Group of patients	Число пациентов, $n$ Number of patients, $n$	Доза преднизолона/объем оперативного вмешательства Dose of prednisolone/extent of surgery	Число пациентов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Кратковременная терапия ГКС Short-term glucocorticosteroid (GCS) therapy	87	1 мг/кг 1 mg/kg	75 (86)
		1,5 мг/кг 1.5 mg/kg	10 (11)
		2 мг/кг 2 mg/kg	2 (2,3)
Оперативное вмешательство Surgery	34	Тонзиллэктомия Tonsillectomy	25 (74)
		Аденотонзиллэктомия Adenotonsillectomy	7 (21)
		Аденотомия Adenoidectomy	2 (6)



период сократился у 19/87 (22%), увеличился у 34/87 (39%). В связи с сохраняющимися приступами 34/101 (33,6%) пациентам проведено оперативное лечение: 25/34 (74%) – тонзиллэктомия, 7/34 (21%) – тонзиллэктомия, совмещенная с аденотомией, 2/34 (6%) – аденотомия (таблица 5). Медиана возраста проведения оперативного вмешательства составила 5,3 (3,4–6,75) года. Методом криодеструкции миндалин тонзиллэктомия проводилась 4/25 пациентам, что не привело к стабилизации состояния и приступы сохранились. В последующем в связи с продолжающимися приступами всем 4 пациентам проведена двухсторонняя тонзиллэктомия.

У 2 пациентов, которым была проведена изолированная аденотомия, ремиссии приступов отмечено не было, одному из них в последующем была проведена тонзиллэктомия.

Возобновление приступов лихорадки после тонзиллэктомии отмечено у 10/33 (30%) пациентов. Однако у 7/10 было отмечено более «мягкое» течение приступов в виде урежения приступов (удлинения межприступного периода) и повышения температуры тела не более 38,0°C.

Медиана возраста полного окончания приступов у 75/101 пациентов составила 7 (5,5–8) лет.

В группе пациентов с выявленным носительством генетических вариантов ( $n = 13$ ) кратковременную терапию ГКС получали 12/13 пациентов, в 9/12 случаях с положительным эффектом в виде полного купирования приступов, 3/12 пациентам в последующем была проведена тонзиллэктомия. Возобновление приступов через 8 мес после тонзиллэктомии отмечено у 1/3 пациента. Родители 1/13 пациента отказались от терапии ГКС, продолжили прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Медиана прекращения/значительного урежения приступов у 12/13 пациентов составила 8 (7,25–8,2) лет, в 5/12 случаях родители отмечают редкие, менее выраженные приступы.

За 10-летнее наблюдение было выделено 3 основных линии терапии: пациенты, у которых приступ был купирован жаропонижающими препаратами ( $n = 12$ ), пациенты, принимающие кратковременную терапию ГКС ( $n = 54$ ), пациенты, перенесшие оперативное вмешательство ( $n = 34$ ) (рисунок 3). Одному пациенту было проведено оперативное лечение (тонзиллэктомия) без предшествующей терапии ГКС. Прекращение приступов лихорадки в группе пациентов, принимающих симптоматическую жаропонижающую терапию, наблюдалось на третьем году наблюдения, максимальное время длительности приступных периодов в этой группе составило более 10 лет. У самой многочисленной группы пациентов на кратковременной терапии ГКС купирование приступов на первом году приема отмечено в 4 случаях, на

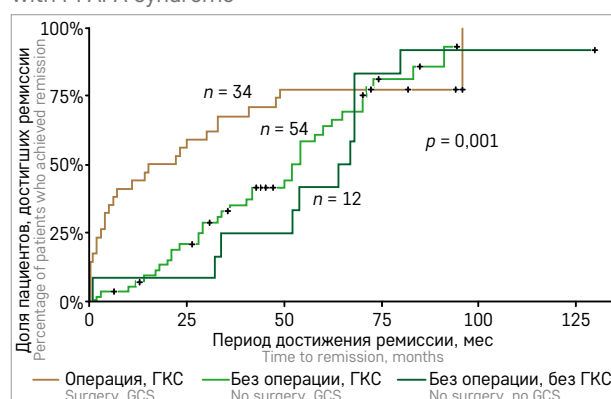
втором году – в 8, максимальное время длительности приступов в этой группе составило 7 лет 8 мес. У 13 пациентов после тонзиллэктомии приступы были купированы в течение первых 6 мес после оперативного вмешательства, еще у 2 – к 1 году наблюдения. Максимальная длительность приступов в этой группе составила 7 лет 8 мес (рисунок 3).

**Рисунок 3**

Оценка эффективности терапии у пациентов с синдромом PFAPA

**Figure 3**

The evaluation of treatment effectiveness in the patients with PFAPA syndrome



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром PFAPA стоит на первом месте по частоте встречаемости среди всех АВЗ [1, 3, 4]. Сложность ведения таких пациентов состоит прежде всего в верификации диагноза, так как на ранних этапах клинические проявления моногенных форм АВЗ, а также других состояний могут быть похожими на синдром PFAPA. В нашем исследовании в связи с неоднозначностью существующих критериев диагностики в группу пациентов с синдромом PFAPA ошибочно были определены дети с моногенными формами АВЗ и не только. В связи с этим мы сделали заключение, что критерии диагностики синдрома PFAPA, принятые относительно недавно EUROFEVER/PRINTO [21], менее точны, чем более строгие первоначальные критерии G.S. Marshall [20]. В нашем исследовании каждый пятый пациент (20%) имеетотягощенный семейный анамнез в виде наличия родственников первой линии с рецидивирующими стоматитами, фарингитами/тонзиллитами, периодическими подъемами температуры тела, что соответствует подобным международным наблюдениям [32, 33]. В 2015 г. S.A. Di Gioia и соавт. проведено полное экзомное секвенирование 68 пациентов с синдромом PFAPA из 14 семей, по результату которого не удалось идентифицировать генетический дефект, общий для пациентов группы [1, 33]. В 2020 г. опубликованы данные исследования К. Manthiram и соавт., включавшие 231 пациента с

синдромом PFAPA, рецидивирующим стоматитом и болезнью Бехчета. Исследование выявило генетические варианты риска всех трех состояний вблизи с генами *IL12A*, *IL10*, *STAT4* и *CCR1-3*, в связи с чем было предложено называть эти заболевания спектром болезни Бехчета, где рецидивирующий афтозный стоматит относится к легкому проявлению, синдром PFAPA рассматривается как промежуточный синдром и болезнь Бехчета – как наиболее тяжелое течение заболевания [34, 35]. Однако, несмотря на ряд генетических исследований, направленных на поиск наследственных дефектов, говорить о достоверных причинно-значимых вариантах в настоящее время еще не приходится. Патогенез синдрома PFAPA также остается до конца не ясным, в связи с чем выбор терапии крайне вариативен. Поскольку рандомизированных клинических исследований по терапии синдрома PFAPA в мировой практике не проводилось, стандартизированного протокола лечения в настоящее время также нет [36]. Наиболее эффективным вариантом терапии в международной практике в настоящее время является кратковременное назначение терапии ГКС (однократная доза преднизолона 1–2 мг/кг), что отражается в достижении эффективности в 80–95% случаев [1, 4, 6, 12, 24]. Наше исследование также подтверждает высокую эффективность кратковременного приема ГКС – у всех пациентов был ответ на терапию, однако в дальнейшем в 22% случаев отмечалось сокращение межприступного интервала и учащение приступов, что в большинстве случаев потребовало проведения тонзиллэктомии. В 2020 г. рабочей группой CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) [25] был предложен терапевтический алгоритм ведения пациентов с синдромом PFAPA, заключающийся в поэтапном назначении жаропонижающих препаратов, ГКС, профилактическом приеме колхицина или циметидина и проведении тонзиллэктомии. Однако профилактическое назначение циметидина или колхицина имеет достаточно низкую эффективность, всего лишь 19% [25], в связи с этим данные препараты нами не использовались. Применение НПВС рассматривается как один из возможных вариантов лечения, особенно в случае, если родители обеспокоены побочными эффектами ГКС или рисками, ассоциированными с тонзиллэктомией. В большинстве случаев НПВС не способны полностью купировать приступ, а лишь обладают кратковременным эффектом снижения температуры тела и облегчения состояния пациента [8]. Наш опыт ведения пациентов с синдромом PFAPA складывается из 3 основных линий: симптоматическая терапия жаропонижающими препаратами, кратковременная терапия ГКС, оперативное вмешательство в виде проведения тонзиллэктомии, исключая альтерна-

тивные варианты в виде криодеструкции или лазеротерапии. Все 3 этапа могут следовать друг за другом с поэтапным определением ответа на терапию и обсуждением последующего варианта лечения при необходимости.

Отдельную группу в нашем исследовании составили пациенты с носительством различных генетических вариантов в генах, ассоциированных с АВЗ, роль которых в развитии и течении синдрома PFAPA в настоящее время не установлена. Клинические характеристики пациентов были сопоставимы с больными без генетических вариантов, однако стоит отметить, что в этой группе сохраняется недостаточная эффективность терапии ГКС и есть случай неэффективности тонзиллэктомии. Все эти данные требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Необходимо также отметить, что не редкостью уже является наличие PFAPA-подобного фенотипа у пациентов с моногенными формами АВЗ, которые включают семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), MKD, TRAPS. FMF следует заподозрить при периодических болях в животе, артралгиях, сыпи, а также при отсутствии фарингита/тонзиллита, афтозного стоматита, шейного лимфаденита [17, 28]. Клинические проявления пациентов с MKD чаще связаны с болью в животе, диареей, спленомегалией и пятнисто-папулезной сыпью [21, 37, 38]. Пациенты с TRAPS обычно имеют дополнительно офтальмологические признаки (конъюнктивит, периорбитальный отек), боли в животе, спленомегалию, сыпь, а также более продолжительные приступы, которые могут достигать 3 нед [1, 39]. Пациентам с нетипичным течением синдрома PFAPA необходимо проведение молекулярно-генетического исследования в целях поиска моногенных форм АВЗ. При подозрении на MKD помимо молекулярно-генетического исследования необходимо проведение функционального исследования – определение экскреции мевалоновой кислоты в моче [1, 38]. Совокупность исследований позволяет верифицировать моногенную форму АВЗ в более ранние сроки. Помимо моногенных форм АВЗ PFAPA-подобные клинические проявления могут наблюдаться и при циклической нейтропении [40], в связи с чем рекомендована оценка уровня нейтрофилов не только во время приступа, но и в межприступный период [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром PFAPA является наиболее частой причиной периодической лихорадки в детстве и может оказывать значительное влияние на качество жизни ребенка, а также его семьи. Несмотря на распространенность заболевания патогенез остается неясным, генетические дефекты, объясняющие механизмы

развития заболевания, не выявлены. Стандартизированных протоколов терапии синдрома PFAPA также в настоящее время нет. Однако результаты нашего исследования и международные данные свидетельствуют все-таки в пользу того, что синдром PFAPA является заболеванием с благоприятным прогнозом, нуждающимся в продолжении исследования.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Kozlova A.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

**Leontyeva M.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>

**Velieva P.T.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9275-4261>

**Kalinina M.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-3918>

**Deordieva E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

**Shvets O.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

**Kuzmenko N.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

**Mukhina A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

**Grachev N.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

**Shcherbina A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

## Литература

- Wang A., Manthiram K., Dedeglu F., Licameli G.R. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021; 7 (3): 166–73. DOI: 10.1016/j.wjorl.2021.05.004.
- Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110 (1): 43–6. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8
- Gattorno M., Caorsi R., Meini A., Cattalini M., Federici S., Zulian F. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics* 2009; 124 (4): e721–8. DOI: 10.1542/peds.2009-0088
- Król P., Böhm M., Sula V., Dytrych P., Kutra R., Nemcová D., et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (6): 980–7.
- Kastner D.L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. *Cell* 2010; 140 (6): 784–90.
- Feder H., Salazar J. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99(2):178–84. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x
- Førsvoll J., Kristoffersen E.K., 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): 187–92.
- Wurster V.M., Carlucci J.G., Feder H.M. Jr, Edwards K.M. Long-Term Follow-Up of Children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome. *J Pediatr* 2011; 159 (6): 958–64.
- Kuznetsova M.A., Zryachkin N.I., Tsareva Yu.A., Elizarova T.V., Zakharova G.R. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. *Alm Clin Med* 2018; 46 (2): 184–93. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193
- Padeh S., Breznick N., Zemer D., Pras E., Livneh A, Langevitz P., et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135 (1): 98–101.
- Thomas K.T., Feder H.M. Jr, Lawton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135 (1): 15–21. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70321-5
- Ter Haar N., Lachmann H., Özgen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (5): 678–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201268
- Hofer M. Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Pediatr Drugs* 2020; 22 (3): 243–50.
- Brown K.L., Wekell P., Osla V., Sundqvist M., Sävman K., Fasth A., et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr* 2010; 10 (1): 65. DOI: 10.1186/1471-2431-10-65
- Kolly L., Busso N., von Scheven-Gete A., Bagnoud N., Moix I., Holzinger D., et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 $\beta$  production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (6): 1635–43. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.043
- Mahamid M., Agbaria K., Mahamid A., Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77 (3): 362–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.11.027
- Gunes M., Cekiç S., Kilic S.S. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int* 2017; 59 (6): 655–60.
- Sundqvist M., Wekell P., Osla V., Bylund J., Christenson K., Sävman K., et al. Increased Intracellular Oxygen Radical Production in Neutrophils During Febrile Episodes of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: Neutrophil Function in PFAPA Syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (11): 2971–83.
- Козлова А.Л., Барабанова О.В., Калинина М.П., Щербина А.Ю. Ауто-



- воспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Доктор.Ру* 2015; 10 (111): 38–45.
20. Marshall G.S., Edwards K.M., Lawton A.R. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8 (9): 658–9. DOI: 10.1097/00006454-198909000-00026
  21. Gattorno M., Hofer M., Federici S., Vanoni F., Bovis F., Aksentijevich I., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (8): 1025–32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
  22. 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): 1309–17. DOI: 10.1007/s10067-017-3773-8
  23. Tejesvi M.V., Uhari M., Tapiainen T., Pirttilä A.M., Suokas M., Lantto U., et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35 (6): 963–70. DOI: 10.1007/s10096-016-2623-y
  24. Ibáñez Alcalde M. de las M., Caldevilla Asenjo L., Calvo Rey C., García-Mon Marañés F., Blázquez Gamero D., Saavedra Lozano J., et al. Characteristics and Disease Course in a Cohort of Children With PFAPA Syndrome in the Community of Madrid, Spain. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019; 15 (6): 355–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.10.015
  25. Amarilyo G., Rothman D., Manthiram K., Edwards K.M., Li S.C., Marshall G.S., et al. 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* 2020; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12969-020-00424-x
  26. Butbul Aviel Y., Tatour S., Gershoni Baruch R., Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (4): 471–4. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.005
  27. Dusser P., Hentgen V., Neven B., Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine* 2016; 83 (4): 406–11. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.08.017
  28. Butbul Aviel Y., Harel L., Abu Rumi M., Brik R., Hezkelo N., Ohana O., et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr* 2019; 204: 270–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.080
  29. Burton M.J., Pollard A.J., Ramsden J.D., Chong L.-Y., Venekamp R.P. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12 (12): CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669.pub3
  30. Renko M., Salo E., Putto-Laurila A., Saxen H., Mattila P.S., Luotonen J., et al. A Randomized, Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatr* 2007; 151 (3): 289–92. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015
  31. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R.M. Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study. *J Pediatr* 2009; 155 (2): 250–3.
  32. Cochard M., Clet J., Le L., Pillet P., Onrubia X., Guéron T., et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (10): 1984–7. DOI: 10.1093/rheumatology/keq187
  33. Gioia S.A.D., Bedoni N., von Scheven-Gête A., Vanoni F., Superti-Furga A., Hofer M., et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 10200. DOI: 10.1038/srep10200
  34. Manthiram K., Preite S., Dedeoglu F., Demir S., Ozen S., Edwards K.M., et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117 (25): 14405–11. DOI: 10.1073/pnas.2002051117
  35. Kirino Y., Bertsias G., Ishigatsubo Y., Mizuki N., Tugal-Tutkun I., Seyahi E., et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45 (2): 202–7. DOI: 10.1038/ng.2520
  36. Batu E.D., Dedeoglu F. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. In: Efthimiou P. (ed.). *Auto-Inflammatory Syndromes*. Cham: Springer International Publishing; 2019. Pp. 213–226.
  37. Bader-Meunier B., Florkin B., Sibilia J., Acquaviva C., Hachulla E., Grateau G., et al. Mevalonate Kinase Deficiency: A Survey of 50 Patients. *Pediatrics* 2011; 128 (1): e152–9. DOI: 10.1542/peds.2010-3639
  38. Kozlova A.L., Bludova V.O., Burakov V., Raykina E., Varlamova T., Kurnikova M.A., et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome: Single center experience. *Rheumatol Sci Pract* 2021; 59 (3): 326–34.
  39. Batu E.D., Sönmez H.E., Bilginer Y., Özen S. A patient heterozygous for r92q mutation with periodic fever and aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (pfapa) syndrome-like phenotype. *Turk J Pediatr* 2018; 60 (6): 726–8. doi: 10.24953/turkjped.2018.06.014
  40. Dale D.C., Welte K. Cyclic and Chronic Neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011; 157: 97–108. doi: 10.1007/978-1-4419-7073-2\_6