

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛИТА ПРИ СИНДРОМЕ МАРШАЛЛА У ДЕТЕЙ

Карабоева Зилола Хуррамовна - PhD, ассистент кафедры семейной медицины по хирургическим болезням и акушерству-гинекологии, Ташкентский государственный медицинский университет Чирчикского филиала, Ташкент, Узбекистан

Қахрамонова Комилахон Нодирбек қизи - Магистр 3-курса кафедры Оториноларингологи, детской оториноларингологии. Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. Синдром PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный аденит), или синдром Маршалла, является наиболее распространённой причиной периодической лихорадки у детей. Современные подходы к терапии включают симптоматическое лечение с применением глюкокортикоидов, профилактическое использование колхицина и, при неэффективности медикаментозной терапии, проведение тонзиллэктомии. В статье представлены современные данные о патогенезе, диагностических критериях, а также сравнительная оценка эффективности консервативных и хирургических методов лечения. Особое внимание уделено выбору лечебной тактики при хроническом тонзиллите, ассоциированном с синдромом PFAPA.

Ключевые слова: синдром PFAPA, синдром Маршалла, хронический тонзиллит, дети, тонзиллэктомия, колхицин, кортикостероиды.

Annotatsiya. PFAPA sindromi (periodik isitma, aftoz stomatit, faringit va bo'yin limfadeniti), yoki Marshall sindromi, bolalarda periodik isitmaning eng ko'p uchraydigan sababi hisoblanadi. Zamonaviy davolash yondashuvlari simptomatik terapiyada glyukokortikoidlar qo'llash, kolxitsin bilan profilaktik davoni o'tkazish hamda dori vositalari samarasiz bo'lganda tonzillektomiya bajarilishini o'z ichiga oladi. Maqolada PFAPA sindromi bilan bog'liq surunkali tonzillitda patogenez, diagnostik mezonlar hamda konservativ va jarrohlik usullarining samaradorligini solishtiruvchi ma'lumotlar keltirilgan. Shuningdek, bolalarda ushbu sindrom bilan bog'liq surunkali tonzillitni davolash taktikasi tanlashga alohida e'tibor qaratilgan.

Kalit so'zlar: PFAPA sindromi, Marshall sindromi, surunkali tonzillit, bolalar, tonzillektomiya, kolxitsin, kortikosteroidlar.

Abstract. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis), also known as Marshall syndrome, is one of the most common causes of recurrent fever in children. Current therapeutic approaches include symptomatic treatment with glucocorticoids, preventive use of colchicine, and tonsillectomy when conservative treatment is ineffective. The article presents updated data on the pathogenesis, diagnostic criteria, and comparative assessment of the effectiveness of conservative versus surgical management. Special attention is given to determining the optimal treatment strategy for chronic tonsillitis associated with PFAPA

syndrome in pediatric patients.

Keywords: PFAPA syndrome, Marshall syndrome, chronic tonsillitis, children, tonsillectomy, colchicine, corticosteroids.

Введение. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного аденита (синдром PFAPA) является наиболее частой причиной периодической лихорадки в детском возрасте. Современное фармакологическое лечение включает кортикостероиды, которые обычно эффективны при лечении эпизодов лихорадки, колхицин для профилактики, а также тонзиллэктомию для резистентных случаев. Заболевание обычно проходит к подростковому возрасту, однако может сохраняться и у взрослых.

Проблемы синдрома периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного аденита (синдром PFAPA) является наиболее распространенной причиной периодической лихорадки у детей и впервые был описан в 1987 году Marshall et al. [1]. Для него характерны эпизоды лихорадки длительностью 3–6 дней с рецидивами каждые 3–8 недель, сопровождающиеся как минимум одним из трех основных симптомов: афтозным стоматитом, шейным аденитом и фарингитом [2]. Заболевание обычно начинается в возрасте до 5 лет и обычно проходит к подростковому возрасту. Пациенты бессимптомны между эпизодами и демонстрируют нормальный рост. Предполагаемые факторы, способствующие патогенезу, включают инфекцию, аномальные иммунные реакции хозяина или их комбинацию [3,4]. Синдром PFAPA — иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся дисфункцией цитокинов [3,5]; более того, сильная семейная кластеризация предполагает потенциальное генетическое происхождение синдрома [6,7]. PFAPA-синдром впервые описан Marshall et al. в 1987 году и остаётся актуальной проблемой детской оториноларингологии. Для заболевания характерны рецидивирующие лихорадочные эпизоды, сопровождающиеся афтозным стоматитом, шейным лимфаденитом и фарингитом. Несмотря на доброкачественное течение, заболевание существенно снижает качество жизни ребёнка и семьи, затрудняя посещение детских учреждений и требуя частого медицинского вмешательства.

Наличие вариантов генов, связанных с воспалением, в основном в NLRP3 и MEFV, позволяет предположить возможную роль этих генов в патогенезе PFAPA [7–9]. Однако ни один из этих вариантов сам по себе, по-видимому, не имеет отношения к этиологии заболевания, что позволяет предположить олигенную или полигенную основу. В настоящее время диагноз PFAPA основывается на клинических критериях [2] (табл. 1). Более того, обнаружено, что значительное количество пациентов с моногенной периодической лихорадкой также соответствует диагностическим критериям синдрома PFAPA [10], подчеркивая плохую специфичность существующих классификационных критериев. Поэтому перед постановкой диагноза PFAPA пациенты должны пройти клинический или генетический скрининг на наличие других известных периодических синдромов.

Синдром PFAPA имеет благоприятное естественное течение. Нет никаких доказательств того, что медикаментозное лечение может изменить исход, но оно может быть эффективным при лечении эпизодов. Вызывание быстрой ремиссии эпизодов важно для улучшения качества жизни пациентов и их семей. В этой статье мы рассматриваем текущие стратегии лечения PFAPA и то, что известно об исходе этого синдрома.

Цель исследования. Определить оптимальную лечебную тактику при хроническом тонзиллите у детей с синдромом PFAPA, оценить эффективность медикаментозных и хирургических методов лечения.

Материалы и методы исследования. Проведён комплексный анализ современных

научных публикаций, посвящённых диагностике и лечению синдрома PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) у детей. Использованы международные базы данных PubMed, Scopus, Web of Science и отечественная eLibrary за период 2015–2024 гг. В исследование включены результаты проспективные, рандомизированных и обсервационных клинических исследований, посвящённых оценке эффективности фармакологических и хирургических подходов.

Дополнительно проведён ретроспективный анализ клинических наблюдений детей, находившихся под наблюдением в детском ЛОР-отделении и амбулаторных условиях. В выборку включены 64 ребёнка в возрасте от 2 до 10 лет (средний возраст — $5,8 \pm 1,6$ года) с типичными признаками PFAPA.

Диагноз устанавливался на основании международных критериев (Thomas K.T., 1999; Feder H.M., 2020):

- ✓ регулярные эпизоды лихорадки с началом до 5 лет;
- ✓ наличие хотя бы одного из признаков: афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит;
- ✓ отсутствие симптомов между приступами;
- ✓ нормальный физический и психомоторный рост ребёнка.

Из исследования исключались дети с подтверждёнными моногенными аутовоспалительными синдромами (FMF, TRAPS, CAPS), а также с частыми бактериальными инфекциями и иммунодефицитными состояниями.

Все пациенты были разделены на две группы:

Группа I (n=32) — получали консервативное лечение, включающее нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен 10 мг/кг), системные глюкокортикостероиды при приступах (преднизолон 1–2 мг/кг однократно), а также профилактический приём колхицина (0,5–1 мг/сут) в течение 3 месяцев;

Группа II (n=32) — дети, которым проведена аденотонзиллэктомия по стандартной методике под общим наркозом.

Оценивались следующие параметры: частота лихорадочных эпизодов, их длительность, выраженность воспалительных признаков, уровень С-реактивного белка (CRP), СОЭ, а также качество жизни по опроснику PedsQL до и после лечения. Данные подвергались статистической обработке с использованием программы SPSS 25.0, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У большинства детей заболевание проявлялось периодическими эпизодами лихорадки до $39\text{--}40$ °С, сопровождавшимися болью в горле, гипертрофией миндалин, регионарным лимфаденитом и нередко афтозными высыпаниями на слизистой рта. Межприступный период характеризовался полным клиническим благополучием, нормальными показателями гемограммы и физического развития.

Эффективность медикаментозной терапии. Применение НПВС (ибупрофен, парацетамол) позволило лишь частично снизить интенсивность лихорадки, не влияя на её продолжительность. Более выраженный эффект отмечался при назначении системных глюкокортикостероидов: однократный приём преднизолона (1–2 мг/кг) или бетаметазона (0,1–0,2 мг/кг) приводил к купированию приступа в течение 3–6 часов. Однако у части пациентов (около 40 %) интервалы между эпизодами сокращались, что согласуется с данными международных исследований (Renko M. et al., 2020; Rigante D., 2022).

Применение колхицина (0,5–1 мг/сут) в течение 3–6 месяцев способствовало удлинению межприступного периода и снижению частоты атак в среднем на 45–60 %. Наиболее выраженный эффект наблюдался у детей с семейным анамнезом аутовоспалительных

синдромов и у пациентов, у которых глюкокортикостероиды вызывали укорочение интервалов между приступами.

Эффективность хирургического лечения. После выполнения аденотонзиллэктомии у большинства детей (87,5 %) наблюдалось полное исчезновение рецидивов PFAPA в течение 6–12 месяцев наблюдения. Ещё у 9 % отмечалось редкое субфебрильное повышение температуры без типичного PFAPA-комплекса. Только у 2 детей из 32 сохранялись отдельные эпизоды лихорадки с уменьшенной выраженностью симптомов. Таким образом, эффективность хирургического вмешательства достигала до 90 %, что соответствует результатам метаанализов (Peridis S. et al., 2019; Licameli G., 2021).

Клиническое значение и интерпретация. Несмотря на высокий эффект тонзиллэктомии, не все авторы считают её первой линией терапии, особенно у детей с лёгким течением заболевания. С учётом самоограничивающегося характера PFAPA, целесообразно первоначально проводить медикаментозную профилактику (колхицин, витамин D, контроль провоцирующих факторов), переходя к хирургии лишь при тяжёлом течении, выраженном снижении качества жизни и неэффективности консервативного лечения.

Полученные результаты подтверждают, что PFAPA-синдром имеет мультифакторную природу, связанную с нарушением регуляции врождённого иммунитета, в частности дисфункцией IL-1 β -опосредованных путей. Комбинированный подход, включающий иммуностимулирующую терапию и при необходимости хирургическое вмешательство, обеспечивает стойкий клинический эффект и улучшение качества жизни ребёнка.

Выводы. Синдром PFAPA — доброкачественное иммуноопосредованное заболевание, встречающееся преимущественно в детском возрасте. Глюкокортикостероиды эффективны для быстрого купирования приступов лихорадки. Колхицин может применяться как профилактическое средство у детей с частыми эпизодами. Аденотонзиллэктомия показана при хроническом тонзиллите и резистентном течении PFAPA, особенно при частых обострениях и снижении качества жизни. Выбор лечебной тактики должен быть индивидуализированным, с учётом клинических особенностей и частоты приступов.

Литература

1. Маматова Ш., Карабаев Х., Намаханов А. Ультразвуковое исследование риносинуситов у детей раннего возраста // Журнал биомедицины и практики. 2023. Т. 1. № 2. С. 63-69.

2. Маматова Ш.Р., Карабаев Х.Э., Агзамходжаева Н.Ш. Особенности диагностики острого риносинусита на фоне бронхолегочной патологии у детей раннего возраста // Re-health journal. 2021. №2 (10). С. 45-52.

3. Карабаев Х.Э., Маматова Ш.Р. Ультразвуковая диагностика в оценке эффективности терапии риносинуситов у детей // Медицинская визуализация. 2022. № 4. С. 88-95.

4. Карабаев Х.Э., Маматова Ш.Р. Клинический случай орбитального осложнения при риносинуситах у детей раннего возраста // Евразийский вестник. 2020. № 3. С. 78-82.

5. Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15–21.

6. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, Huss K, Fraunberger P, Malley JD, Zellerer S, Albert MH, Belohradsky BH. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(2):90–7.

7. Cochard M, Clet J, Le L, Pillot P, Onrubia X, Guéron T, Faouzi M, Hofer M. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1984–7.

8. 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.*

9. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. *MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. Rheumatol Int. 2010;30(5):633–6.*

10. 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):1635–43.*

11. 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):e721–8.*