

Синдром PFAPA (Маршалла) — тактика ведения смешанных специалистов

Аллаяр Муратович Джумаев, Надежда Анатольевна Медведева,
Мирзонуридин Мирзоолимович Алимов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Джумаев А.М., Медведева Н.А., Алимов М.М. Синдром PFAPA (Маршалла) — тактика ведения смешанных специалистов. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):118–128. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.53.97.010>

Поступила: 14.05.2025

Одобрена: 28.07.2025

Принята к печати: 25.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) (синдром Маршалла) — редкое заболевание, преимущественно встречающееся у детей раннего возраста. Эта патология вызывает особый интерес благодаря своеобразной клинической картине, характеризующейся периодической лихорадкой, афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом. Основная особенность синдрома PFAPA заключается в регулярных, циклически повторяющихся приступах высокой температуры, в период которой дети становятся вялыми, жалуются на сильную боль в горле, у них отмечается гиперемия и увеличение миндалин, что часто сопровождается гнойными налетами. Еще одним заметным симптомом становится шейный лимфаденит — лимфатические узлы на шее заметно увеличиваются, иногда достигая 4–6 см в диаметре, что вызывает тревогу у родителей. Не менее значимым проявлением считается афтозный стоматит — появление болезненных язвочек во рту, которые доставляют ребенку ощутимый дискомфорт. Несмотря на выраженность симптомов, между приступами дети чувствуют себя абсолютно здоровыми, развиваются нормально и не теряют массы тела. Это служит важным отличием PFAPA от большинства других аутоиммунных или инфекционных заболеваний, у которых течение обычно более тяжелое и сопровождается долговременными нарушениями общего состояния. **Цель исследования** — проанализировать особенности течения синдрома Маршалла у двух пациентов с различными клиническими проявлениями, обратив внимание на трудности дифференциальной диагностики и ключевые критерии постановки диагноза. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ двух клинических случаев у пациентов с подтвержденным диагнозом PFAPA-синдрома (по критериям Marshall и соавт. или Gattorno и соавт.). **Результаты.** Клинические случаи показывают необходимость мультидисциплинарного подхода при ведении больных с синдромом Маршалла для улучшения качества жизни и минимизации осложнений заболевания. Правильное понимание клинической картины крайне важно для своевременной диагностики, подбора эффективной терапии и улучшения качества жизни как самих детей, так и их родителей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Маршалла, периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аутоиммунные заболевания

✉ Мирзонуридин Мирзоолимович Алимов. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru

© Джумаев А.М., Медведева Н.А., Алимов М.М., 2025

PFAPA syndrome (Marshall) — management strategy by multidisciplinary specialists

Allayar M. Jumaev, Nadejda A. Medvedeva, Mirzonuriddin M. Alimov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation

For citation: Jumaev A.M., Medvedeva N.A., Alimov M.M. PFAPA Syndrome (Marshall) — management strategy by multidisciplinary specialists. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):118–128. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.53.97.010>

Received: 14.05.2025

Revised: 28.07.2025

Accepted: 25.09.2025

ABSTRACT. Introduction. PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) syndrome (Marshall syndrome) is a rare disease predominantly found in young children. This pathology is of particular interest due to its peculiar clinical picture, characterized by periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis. The main feature of PFAPA syndrome is regular, cyclically recurring attacks of high fever, during which children become lethargic, complain of severe sore throat, they have flushing and enlarged tonsils, which is often accompanied by purulent plaque. Another noticeable symptom is cervical lymphadenitis — the lymph nodes in the neck are noticeably enlarged, sometimes reaching 4–6 cm in diameter, which causes anxiety in parents. Aphthous stomatitis is considered an equally significant manifestation — the appearance of painful ulcers in the mouth, which cause significant discomfort to the child. Despite the severity of symptoms, between attacks, children feel absolutely healthy, develop normally and do not lose body weight. This serves as an important difference between PFAPA and most other autoimmune or infectious diseases, in which the course is usually more severe and accompanied by long-term disorders of the general condition. **The purpose of the study** — to analyze the features of the course of Marshall syndrome in two patients with different clinical manifestations, drawing attention to the difficulties of differential diagnosis and key criteria for making a diagnosis. **Materials and methods.** Retrospective analysis of two clinical cases in patients with a confirmed diagnosis of PFAPA syndrome (according to the criteria of Marshall et al. or Gattorno et al.). **Results.** Clinical cases show the need for a multidisciplinary approach in the management of patients with Marshall syndrome to improve quality of life and minimize complications of the disease. Proper understanding of the clinical picture is extremely important for timely diagnosis, selection of effective therapy and improvement of the quality of life of both the children themselves and their parents.

KEYWORDS: Marshall syndrome, periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, autoimmune diseases

✉ Mirzonuriddin M. Alimov. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Маршалла – редкое генетическое заболевание, являющееся формой аутовоспалительного заболевания и характеризующееся многофакторными проявлениями, включая иммунные расстройства, нарушения со стороны кожи и опорно-двигательной системы. Изучение этого синдрома важно для ранней диагностики, лечения и мониторинга заболевания. Это позволит повысить уровень осведомленности среди врачей и населения, а также разработать превентивные меры для снижения риска возникновения синдрома у будущих поколений [1–3].

Несмотря на долгие исследования, причина синдрома PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) остается неясной. Считается, что заболевание связано со спорадической мутацией гена, однако его точное происхождение требует дальнейшего изучения.

Интересно отметить, что синдром PFAPA не имеет определенной географической привязки и не наблюдается сезонных всплесков. Он чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, и появляется, как правило, в возрасте от 2 до 5 лет. У большинства детей симптомы могут исчезнуть к школьному возрасту, однако у некоторых пациентов они способны продолжаться и во взрослом периоде.

Синдром PFAPA – актуальная тема в медицинском сообществе, требующая внимания и дальнейших исследовательских усилий. Понимание этого состояния поможет в его диагностике и управлении симптомами, что значительно улучшит качество жизни пациентов [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования – оценить на примере двух клинических случаев диагностическую значимость современных критериев синдрома Маршалла в условиях полиморфизма его проявлений и сходства с другими периодическими лихорадками у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ двух клинических случаев у пациентов с подтвержденным диагнозом PFAPA-синдрома (по критериям Marshall и соавт. или Gattorno и соавт.) с полными медицинскими данными за период наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

История открытия

Синдром PFAPA был впервые описан в 1987 году английским врачом и педиатром, доктором Мартином Маршаллом. Он обратил внимание на группу пациентов, которые демонстрировали определенные сочетания симптомов, включая повторяющиеся инфекции, нарушения развития и проблемы с кожей. Врач собрал данные о своих пациентах и их клинических проявлениях, что позволило ему выделить уникальные симптомы и объединить их в одно заболевание. Его работа была основана на наблюдениях за детьми, которые приходили на консультации с похожими проблемами.

После первоначального описания синдрома работа других исследователей подтвердила существование синдрома Маршалла и его признаки. В дальнейшем предметом изучения стали механизмы его возникновения, генетические аспекты и влияние на иммунную систему [4, 6, 7].

С тех пор были проведены многочисленные исследования для лучшего понимания этого синдрома, его диагностики и лечения. Доктор Маршалл стал известной фигурой в этом направлении, и его вклад в медицину был признан в научных кругах. Таким образом, синдром Маршалла стал значимым открытием в педиатрии, а исследования, начатые доктором Маршаллом, продолжают и по сей день [8–11].

Этиопатогенез синдрома

Синдром Маршалла считают гетерогенным генетически обусловленным заболеванием, но конкретный мутантный ген не выявлен, что затрудняет генетическую диагностику и отличает заболевание от известных моногенных заболеваний, связанных с мутациями в определенных генах, в том числе *MEFV* при семейной средиземноморской лихорадке или *NLRP3* – при криопирин-ассоциированных периодических синдромах (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes – CAPS).

Основным звеном патогенеза является гиперактивация врожденного (антиген-независимого) иммунитета и гиперпродукция острофазовых белков (С-реактивный белок – СРБ), а также характерная для острого воспаления реакция крови: лейкоцитоз, нейтрофилез, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Основным медиатором воспаления – интерлейкин 1 (IL-1) – продуцируется без прямого

участия микробов или вирусов в образованных в нейтрофилах и макрофагах белковых комплексах — инфламмосомах. Обсуждается роль гиповитаминоза D в качестве триггера рецидивов синдрома Маршалла.

Синдром Маршалла отличается четкой периодичностью приступов. В половине случаев родители больного могут предсказать день начала следующего приступа. Катаральный синдром не характерен. Интервалы между атаками составляют от 2 до 7 недель и со временем могут удлиняться. Спонтанное разрешение фебрильной атаки наблюдается через 3–6 дней. Полный набор признаков, давший название синдрому, наблюдается менее чем в половине случаев. Наиболее часто встречающиеся симптомы (от 70 до 90%) — фарингит или тонзиллит и шейный лимфаденит. По окончании эпизода отмечается быстрая регрессия лимфаденопатии. Афтозный стоматит наблюдается в первый день приступа у половины больных [6, 8, 12].

Во время фебрильной атаки отмечается лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, повышение уровня СРБ, прокальцитонин — в пределах нормы. После окончания приступа наблюдается быстрая нормализация лабораторных показателей. Этиологическое обследование пациента может не давать положительных результатов или выявлять вирусные или бактериальные патогены, связь с которыми у больных с PFAPA синдром не установлена.

Диагностические критерии заболевания были впервые сформулированы Gary Marshall (Гэри Маршаллом) и модифицированы спустя 10 лет Kenneth Thomas (Кэннетом Томасом). К ним относятся вышеперечисленные клинические симптомы, а также сроки начала заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет), наличие бессимптомных интервалов, нормальный рост и развитие ребенка. Для установления диагноза необходимо также исключить циклическую нейтропению. Дополнительным критерием диагностики является быстрый ответ на терапию глюкокортикостероидами. Окончательный клинический диагноз, как правило, устанавливает врач-ревматолог [13, 14].

В настоящее время основные цели лечения при синдроме Маршалла — это контроль фебрильных атак и увеличение интервалов между периодами обострения. Применение глюкокортикостероидов (преднизолон в расчете 1–2 мг/кг в сутки) позволяет разрешить симптомы в течение нескольких часов, но не предотвращает рецидивы. На фоне приема преднизолона отмечают укорочение бессимптомных интервалов и уменьшение тяжести

атак. При резистентности к терапии применяют хирургическое лечение (тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия), что предупреждает новые атаки. При сохранении фебрильных атак возможно применение антагониста IL-1 — анакинры. Синдром Маршалла считается доброкачественным заболеванием. Спонтанное его разрешение наблюдается спустя 4–8 лет. В отличие от других аутовоспалительных заболеваний, данная патология не приводит к формированию амилоидоза.

Механизм развития PFAPA-синдрома связан с высоким уровнем цитокинов (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12p70 и др.), что обусловлено дисрегуляцией, в первую очередь, врожденного иммунитета. Все аутовоспалительные синдромы представляют собой клинические расстройства, вызванные аномально высоким воспалительным процессом, опосредованным клетками и молекулами врожденной иммунной системы у предрасположенных индивидуумов [15–17].

Отношение к роли инфекции при синдроме Маршалла не единообразно. Экспериментально установлено, что микроорганизмы могут запускать каскад повреждений во врожденном иммунитете. Простудные признаки во время лихорадочных эпизодов сопровождаются лимфопенией, при этом неясно, было ли это следствием увеличения миелопоза или возвращением лимфоцитов в лимфатическую ткань.

Функция нейтрофилов также нарушается из-за ускоренного апоптоза и повышения образования активных радикалов кислорода во время атак лихорадки. Роль миндалин в развитии PFAPA до конца неизвестна, но наблюдается положительная динамика в частоте атак после тонзилэктомии. Можно предположить, что миндалины могут быть первичным центром или триггером иммунной дисрегуляции у предрасположенных лиц. Однако точный механизм или триггеры аутовоспаления остаются неясными.

Несмотря на схожесть цитокинов при инфекционном воспалении и аутовоспалении, клеточные реакции различаются. При инфекции воспаление вызывается активацией иммунной системы, тогда как при PFAPA воспаление инициируется через врожденный иммунный ответ [18–23].

Диагностика

Методы диагностики синдрома

Диагностических лабораторных тестов для установления PFAPA-синдрома не существует. Диагноз

в первую очередь ставится при анализировании истории болезни и результатов осмотра.

В бактериологическом посеве из зева может выявляться бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), но на лечение пеницилинами данные пациенты не отвечают. Это позволяет сделать вывод, что они являются носителями БГСА, то есть имеющиеся симптомы не вызваны БГСА-тонзиллофарингитом.

В острый период в анализах крови выявляется умеренный лейкоцитоз ($13,6 \pm 4,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ и СРБ, нейтропения. Все показатели нормализуются в межприступный период.

PFAPA-синдром — это диагноз исключения. В первую очередь исключаются другие причины рецидивирующей лихорадки: инфекция, воспалительные заболевания кишечника, лихорадка при лимфоме Ходжкина, циклическая нейтропения и др.

Для диагностики имеют значение следующие критерии:

- 1) более трех задокументированных стереотипных эпизодов лихорадки, возникающих через регулярные промежутки времени; для отдельных пациентов интервалы между приступами почти идентичны в пределах от двух до восьми недель; каждый эпизод обычно длится от 2 до 7 дней; важно, что симптомы каждого эпизода практически идентичны;
- 2) во время обострения у пациентов часто наблюдается фарингит, шейная лимфаденопатия или афтозный стоматит;
- 3) нормальные параметры роста и развития у детей;
- 4) разрешение симптомов в течение нескольких часов после лечения преднизолоном в виде однократной дозы или двух доз с интервалом от 12 до 48 часов [24].

Необходимость раннего выявления

Диагностика PFAPA-синдрома, как и прежде, основывается на клинических критериях, предложенных Маршаллом.

1. Периодические эпизоды лихорадки начинаются до достижения ребенком 5 лет и возникают с регулярными интервалами, обычно от 26 до 30 дней.
2. В стадии обострения наблюдаются общие симптомы, сопровождающиеся отсутствием признаков острого респираторного вирусного инфекционного заболевания (ОРВИ), а также одним или несколькими из следующих симптомов:
 - афтозный стоматит;

- шейный лимфаденит;
- тонзиллит (фарингит).

3. Лабораторные маркеры острого воспаления показывают следующие результаты:

- лейкоцитоз;
- повышенная скорость оседания эритроцитов.

4. Наблюдается быстрый положительный ответ на кортикостероиды.

5. Отмечается полное отсутствие симптомов между эпизодами лихорадки.

6. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствует норме.

7. Происходит выздоровление к подростковому возрасту [25].

Во время эпизодов PFAPA наблюдается значительное увеличение биохимических показателей воспаления, таких как СРБ и сывороточный амилоид (Serum amyloid A — SAA). Показатель SAA признан важным для анализа состояния при аутовоспалительных синдромах, так как он позволяет оценить тяжесть воспаления как в период обострения, так и в межприступное время, а также эффективность противовоспалительной терапии и риск развития амилоидоза. В отличие от средиземноморской лихорадки, где уровень SAA остается повышенным между атаками заболевания, при PFAPA показатели СРБ и SAA возвращаются к норме в межприступные интервалы [26].

Кальцийсвязывающие белки группы S100A8/A9 и S100A12 также оказываются информативными в остром периоде PFAPA. Прокальцитонин, который часто используется в диагностике инфекций, не показывает достоверной информации даже при фебрильных состояниях. Небольшое увеличение концентраций IgG, IgA и IgM при нормальном уровне IgD также может наблюдаться. Все лабораторные показатели достаточно быстро нормализуются после снятия приступа.

Дифференциальный диагноз PFAPA-синдрома необходимо проводить в первую очередь со средиземноморской лихорадкой, особенно у маленьких детей в регионах с высокой распространенностью этой болезни, а также у пациентов с циклическим гемопоэзом, который проявляется аналогичными клиническими признаками. Следует также учитывать гипериммуноглобулинемию D и другие варианты аутовоспалительных синдромов. PFAPA-синдром выделяется среди этих заболеваний предсказуемостью атак (родители могут указать точную дату обострения), высокой эффективностью кортикостероидов (которые прекращают лихорадку в течение нескольких часов и,

Таблица 1. Причины исключения из исследования пациентов с синдромом PFAPA, соответствующих критериям регистра EUROFEVER/PRINTO [31]

Table 1. Reasons for exclusion from the study of patients with PFAPA syndrome who meet the EUROFEVER/PRINTO registry criteria [31]

Причина исключения Reason for the exclusion
Моногенные формы аутоиммунных воспалительных заболеваний Monogenic autoinflammatory diseases: • синдром дефицита мевалонаткиназы mevalonatekinase deficiency (MKD); • TNF-рецептор-ассоциированный периодический синдром TNF-receptor associated periodic syndrome
Нейтропения Neutropenia
Старший возраст Old age
Первичный иммунодефицит неуточненный Unspecified primary immune deficiency
Аутоиммунное воспалительное заболевание недифференцированное Undifferentiated autoinflammatory diseases
Воспалительное заболевание кишечника Inflammatory bowel disease
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс Vesicoureteral reflux
Термоневроз Thermoneurosis

по неизвестным причинам, уменьшают частоту эпизодов), а также хорошим качеством жизни между приступами и благоприятным исходом.

Сравнительное гистологическое исследование миндалин пациентов с PFAPA-синдромом и пациента с синдромом обструктивного апноэ сна, проведенное K. Manthiram и соавт., показало, что миндалины у пациентов с PFAPA имели меньшие размеры герминативных центров и более широкий плоскоклеточный эпителий по сравнению с пациентами, страдающими обструктивным апноэ сна. Микробиота миндалин также рассматривается как потенциальный триггер для развития приступов, хотя роль конкретных микроорганизмов не установлена. Микробиом может быть как первичным фактором, запускающим патологический процесс воспаления, так и следствием многократных эпизодов воспаления и применяемой антибактериальной терапии в ходе диагностики [27–30].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2012 года по декабрь 2021 года, обобщены данные пациентов. Работа получила одобрение независи-

мого этического комитета и была утверждена решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Первоначально в исследование были включены 128 пациентов с диагнозом «синдром PFAPA», соответствующих современным классификационным критериям регистра EUROFEVER/PRINTO. Однако при последующем анализе данных число участников снизилось до 101, что связано с выявлением у некоторых из них других диагнозов, включая различные формы аутовоспалительных заболеваний, нейтропении, в том числе тяжелую врожденную нейтропению, и другие (табл. 1).

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее эффективными методами лечения являются глюкокортикостероиды для купирования приступов и хирургические вмешательства (аденотонзиллэктомия или тонзиллэктомия).

Учитывая благоприятное естественное течение, лечение необязательно. Клинический опыт показывает, что жаропонижающие средства, такие как

ацетаминофен (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), неэффективны в борьбе с другими симптомами PFAPA, кроме лихорадки.

Для лечения в острый период назначаются глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе 1–2 мг/кг (максимальная доза 60 мг). Основным недостатком такой терапии является возможное сокращение интервала между приступами. Это происходит у 19–50% пациентов. После прекращения терапии глюкокортикоидами частота эпизодов возвращается к исходному уровню.

У некоторых пациентов в качестве профилактики в межприступный период могут применяться циметидин или колхицин.

Тонзиллэктомия также является вариантом лечения для пациентов, которые не реагируют или не переносят медикаментозное лечение (глюкокортикоиды с профилактической терапией или без нее), или у которых тяжесть эпизодов сильно снижает качество жизни. Риски хирургического вмешательства и доброкачественный долгосрочный характер PFAPA всегда следует принимать во внимание при решении о тонзиллэктомии. У большинства пациентов с PFAPA после тонзиллэктомии сохраняется афтозный стоматит, при этом другие симптомы, включая лихорадку, полностью регрессируют [30, 31].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мультидисциплинарное наблюдение пациента с синдромом Маршалла

Представлен клинический случай ребенка с рецидивирующими лихорадками, средними отитами



Рис. 1. Тонзиллит у ребенка с рецидивирующими лихорадками

Fig. 1. Tonsillitis in a child with recurrent fevers

и эпизодами тонзиллита (рис. 1), у которого диагностирован синдром Маршалла (PFAPA-синдром). Этот случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и ведении пациента, а также вклад разных специалистов — оториноларинголога, иммунолога, ревматолога, аллерголога и офтальмолога.

Динамика обращения

С раннего возраста у ребенка отмечаются регулярные эпизоды лихорадки до 39–40 °С, острые тонзиллиты и средние отиты (до 3 раз за осенний период, за год 2–3 раза), требующие курсов антибиотиков. В периоды ремиссии состояние удовлетворительное, общее самочувствие незначительно нарушено, организм положительно реагирует на терапию.

Осмотры и вклад специалистов

Оториноларинголог — пациент неоднократно осматривался на фоне рецидивирующих отитов и тонзиллитов, обнаруживалось увеличение аденоидов I–II степени, хронический аденоидит, хронический тонзиллит; слух сохраняется, барабанные перепонки без выраженных изменений; рекомендованы курсы местной терапии, при отсутствии эффекта — вопрос адено- и тонзиллэктомии; поддерживается наблюдение для динамической оценки состояния ЛОР-органов (назначаются регулярные осмотры, контроль слуха).

Иммунолог, ревматолог, аллерголог ведут пациента с подозрением на аутовоспалительный процесс, подбирают поддерживающую терапию, рекомендуют ведение дневника лихорадок; осуществляют подбор антибактериальной и противовоспалительной терапии — применение системных кортикостероидов (преднизолон) позволяет быстро купировать лихорадку и острые проявления; проводятся дополнительные обследования для исключения других системных заболеваний.

Динамика с 2023 по 2025 годы

Пациент регулярно наблюдается у специалистов — периоды учащения лихорадок и отитов, их частота варьирует; состояние стабилизируется на фоне комплексной терапии; последовательно обозначается необходимость оценки показаний к хирургическому лечению (адено- и тонзиллэктомия), но окончательное решение откладывается до ухудшения клинической картины; со стороны других систем верифицируемых сопутствующих нарушений не выявлено.

Важность мультидисциплинарного подхода

Этот клинический пример подчеркивает, что длительный рецидивирующий процесс при синдроме

Маршалла требует обязательного наблюдения у ЛОР-врача, иммунолога, ревматолога и других специалистов. Системный мониторинг позволяет корректировать тактику лечения своевременно, снижать частоту и тяжесть обострений, контролировать осложнения, а также решать вопросы хирургического вмешательства только по строгим показаниям. Коллективно принимаются решения о смене терапии, проведении дополнительной диагностики, предотвращается полипрагмазия и неоправданное применение антибиотиков или хирургических вмешательств.

Заключение

Ведение ребенка с синдромом Маршалла возможно только при координации нескольких специалистов. Такой подход способствует улучшению качества жизни пациента, минимизации осложнений и подбору наиболее эффективной терапии. Вклад каждого из специалистов равнозначно важен для раннего выявления изменений, своевременной коррекции лечения и предотвращения прогрессирования состояния.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мультидисциплинарное сопровождение и динамика анализов пациента с синдромом Маршалла и динамикой анализов

Пациент наблюдается с раннего возраста по поводу приступов лихорадки (до 40 °С), рецидивирующих тонзиллитов (рис. 2), частых ОРВИ. Диагноз «синдром Маршалла» установлен с двух лет, генетическая патология исключена. За последний год были три эпизода отита, каждый по 8–10 дней – лихорадки с повышением СОЭ и СРБ, при нормальном уровне антистрептолизина-О, несколько курсов антибиотикотерапии. Эпидемиологически контактов с инфекционными больными не отмечает. Данные обследования: слизистая оболочка носа розовая, носовые ходы чистые, аденоиды I–II степени, увеличение миндалин I степени, лимфатические узлы шейные до 1 см, безболезненные, барабанные перепонки серые, слух сохранен. Диагноз – хронический аденоидит, аденоиды I–II степени; синдром Маршалла (PFAPA-синдром); хронический тонзиллит.

Осмотры специалистов и их вклад

Оториноларинголог – регулярные осмотры фиксируют затрудненное носовое дыхание, увеличение аденоидов II–III степени, хронический декомпенсированный тонзиллит; барабанные перепонки



Рис. 2. Рецидивирующий тонзиллит у ребенка

Fig. 2. Recurrent tonsillitis in a child

без изменений, слух не нарушен; в мазках из носо- и ротоглотки выявлена нормальная микрофлора, что исключает бактериальную этиологию обострений; проведены контрольные рекомендации и повторные рентгенологические исследования для оценки размеров аденоидов. Совместно с другими специалистами принято решение о хирургическом лечении (аденотонзиллэктомия).

Аллерголог и иммунолог оценивают клиническую выраженность аутоиммунного компонента, контролируют эпизоды лихорадки; подбор поддерживающей терапии на основе динамики СРБ, оценки иммуноглобулинов, вирусных инфекций; в ходе приступов рекомендуют скорое начало глюкокортикоидной терапии (преднизолон/метилпреднизолон), что быстро купирует обострение; корректируют дальнейшее обследование: анализы на иммунные маркеры, вирусы (герпес, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус), иммуноглобулины (IgA, M, G, E), панель генетических аутовоспалительных заболеваний, параметры белкового обмена – постоянный контроль лабораторных параметров: повышение СРБ (до 127 мг/л), периодическое повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) (до 79,2 ед/л), остальные биохимические показатели в пределах нормы; динамика вирусологических маркеров: вирус Эпштейна–Барр – положительный, герпес 6-го типа не выявляется, цитомегаловирус IgG – отмечен в анамнезе.

Педиатр формирует общую стратегию ведения, контролирует течение сопутствующих заболеваний, рекомендует ведение температурного дневника, организует госпитализацию / лечебные мероприятия по мере необходимости.

Ревматолог осуществляет дифференциальную диагностику PFAPA и ревматических болезней, определяет целесообразность применения кортикостероидов, предотвращает гипердиагностику системных заболеваний.

Изменения в анализах при обострениях — значительное повышение маркёров воспаления (СРБ более 100 мг/л, лейкоцитоз, увеличенная СОЭ); приступы сопровождаются повышением температуры, лабораторными признаками активного воспаления, что подтверждает диагноз аутовоспалительного заболевания. Показатели функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин) в норме, иногда наблюдается транзиторное повышение АСТ. Иммуноглобулины — в пределах референсных значений. Мазки — без патогенной флоры, что подтверждает неинфекционную природу основного процесса. АСЛО в норме — исключается ревматическая природа лихорадки.

Роль и значение мультидисциплинарного подхода

Ведущий вклад специалистов заключается в регулярном контроле симптомов, динамики анализов, предотвращении избыточного назначения антибиотиков, своевременном купировании аутоиммунных обострений и контроле показаний для оперативного лечения. Объединенная работа аллерголога, иммунолога, ЛОР-врача и педиатра помогает персонализировать терапию, профилактировать госпитализации, снижать количество рецидивов и поддерживать социальную адаптацию ребенка.

ВЫВОДЫ

Таким образом, синдром PFAPA (синдром Маршалла) — это сложное мультидисциплинарное заболевание, диагностика и ведение которого требует совместных усилий врачей различных специальностей: педиатров, ревматологов, ЛОР-врачей, иммунологов и генетиков. Своевременное распознавание синдрома позволяет избежать избыточных обследований и нерационального применения антибактериальных препаратов, а также подобрать индивидуальную стратегию лечения и наблюдения.

Несмотря на значительный прогресс в понимании клинических проявлений и патогенеза этого синдрома, до сих пор остаются вопросы, требующие

дальнейших научных исследований, особенно в области генетических и иммунных механизмов. Повышение осведомленности медицинского сообщества о синдроме PFAPA и использование комплексного подхода к ведению пациентов обеспечивают благоприятный прогноз и значительно улучшают качество жизни детей и их семей. В будущем междисциплинарное сотрудничество и внедрение современных диагностических и терапевтических методик дадут возможность совершенствовать подходы к профилактике и лечению данного редкого, но клинически значимого заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы — новая мультидисциплинарная

задача современной педиатрии и ревматологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(5):120–132. Salugina S.O., Kuzmina N.N., Fedorov E.S. Autoinflammatory syndromes — a new multidisciplinary challenge for

- modern pediatrics and rheumatology. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2012;91(5):120–132. (In Russian).
2. Kastner D.L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–790. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
 3. Майданник В.Г. Современные подходы к диагностике и терапии синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;3(3):63–74. Maidannik V.G. Modern approaches to the diagnosis and therapy of periodic fever syndrome with aphthous stomatitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013;3(3):63–74. (In Russian).
 4. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110(1):43–46. DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
 5. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. Kuzmina N.N., Salugina S.O., Fedorov E.S. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow: IMA-PRESS; 2012. (In Russian).
 6. Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010; 99(2):178–184. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
 7. 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):187–192. DOI: 10.1111/apa.12069.
 8. 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):958–964. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.004.
 9. Hofer M., Pillet P., Cochard M.M. 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. DOI: 10.1093/rheumatology/ket460.
 10. Adachi M., Watanabe A., Nishiyama A. et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(1):155–159. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.054.
 11. Antón-Martín P., Ortiz Movilla R., Guillén Martín S. et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011;170(12):1563–1568. DOI: 10.1007/s00431-011-1479-5.
 12. Jesus A.A., Canna S.W., Liu Y., Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined auto-inflammatory diseases — disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–874. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
 13. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus — the molecular pathophysiology of auto-inflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621–668. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
 14. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–305. DOI: 10.1038/ng756.
 15. Stojanov S., Lapidus S., Chitkara P., Feder H., Salazar J.C., Fleisher T.A., Brown M.R., Edwards K.M., Ward M.M., Colbert R.A., Sun H.W., Wood G.M., Barham B.K., Jones A., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Athreya B., Barron K.S., Kastner D.L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(17):7148–7153. DOI: 10.1073/pnas.1103681108.
 16. Manz M.G., Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):302–314. DOI: 10.1038/nri3660.
 17. Sundqvist M., Wekell P., Osla V., Bylund J., Christenson K., Sävman K., Foell D., Cabral D.A., Fasth A., Berg S., Brown K.L., Karlsson A. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2971–2983. DOI: 10.1002/art.38134.
 18. Peridis S., Koudounakis E., Theodoridis A., Stefanaki K., Helmis G., Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(6):472–475. DOI: 10.1016/j.amjoto.2009.06.005.
 19. Dytrych P., Krol P., Kotrova M., Kuzilkova D., Hubacek P., Krol L., Katra R., Hrusak O., Kabelka Z., Dolezalova P., Kalina T., Fronkova E. 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. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.004.
 20. Valenzuela P.M., Araya A., Pérez C.I., Maul X., Serrano C., Beltrán C., Harris P.R., Talesnik E. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2013;32(12):1743–1749. DOI: 10.1007/s10067-013-2334-z.
 21. Førsvoll J., Janssen E.A., Møller I., Wathne N., Skaland I., Klos J., Kristoffersen E.K., Øymar K. 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. DOI: 10.1111/sji.12303.
22. Cantarini L., Vitale A., Bartolomei B. et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):269–271.
 23. Dagan E., Gershoni-Baruch R., Khatib I. et al. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010;30(5):633–636. DOI: 10.1007/s00296-009-1037-x.
 24. Di Gioia S.A., Bedoni N., von Scheven-Gête A. et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:10200. DOI: 10.1038/srep10200.
 25. Manthiram K., Nesbitt E., Morgan T., Edwards K.M. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20154572. DOI: 10.1542/peds.2015-4572.
 26. 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*. 2014;(9):CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669.pub2.
 27. Berkun Y., Levy R., Hurwitz A. et al. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(5):467–472. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
 28. Lachmann H.J., Sengül B., Yavuzşen T.U., Booth D.R., Booth S.E., Bybee A., Gallimore J.R., Soyürk M., Akar S., Tunca M., Hawkins P.N. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):746–750. DOI: 10.1093/rheumatology/kei279.
 29. Yüksel S., Ekim M., Özçakar Z.B., Yalçınkaya F., Acar B., Öztuna D., Akar N. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3443–3447. DOI: 10.1007/s00296-011-2206-2.
 30. Ter Haar N., Lachmann H., Özen S., Woo P., Uziel Y., Modesto C., Koné Paut I., Cantarini L., Insalaco A., Neven B., Hofer M., Rigante D., Al Mayouf S., Touitou I., Gallizzi R., Papadopoulou Alataki E., Martino S., Kuemmerle Deschner J., Obici L., Iagaru N., Simon A., Martini A., Manna R., Ruperio N., Gattorno M., Frenkel J. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–685. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
 31. Козлова А.Л., Леонтьева М.Е., Велиева П.Т., Калинина М.П., Деордиева Е.А., Швецов О.А., Кузьменко Н.Б., Мухина А.А., Грачев Н.С., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. Аутовоспалительное заболевание – синдром PFAPA: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(3):56–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64.
 - Kozlova A.L., Leontieva M.E., Velieva P.T., Kalinina M.P., Deordieva E.A., Shvets O.A., Kuzmenko N.B., Mukhina A.A., Grachev N.S., Novichkova G.A., Shcherbina A.Y. An autoinflammatory disease – PFAPA syndrome: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(3):56–64. (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64.

Об авторах

Аллаяр Муратович Джумаев – клинический ординатор кафедры оториноларингологии.

E-mail: allayar.dzhumaev@bk.ru;

<https://orcid.org/0009-0003-3301-5567>

Надежда Анатольевна Медведева – к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии, заведующая хирургическим отделением Консультативно-диагностического центра, врач-оториноларинголог.

E-mail: nadezhdamed@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0000-3390-7512>; SPIN: 1065-1644

✉ **Мирзонуридин Мирзоолимович Алимов** – студент 6-го курса. E-mail: mirzonuriddin@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-6186-4353>; SPIN: 7862-6436

Authors info

Allayar M. Jumaev – clinical resident of the Department of Otorhinolaryngology. E-mail: allayar.dzhumaev@bk.ru;

<https://orcid.org/0009-0003-3301-5567>

Nadejda A. Medvedeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Head of the surgical department of the Consulting and Diagnostic Center, Doctor of otorhinolaryngology.

E-mail: nadezhdamed@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0000-3390-7512>; SPIN: 1065-1644

✉ **Mirzonuriddin M. Alimov** – 6th year student.

E-mail: mirzonuriddin@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0000-6186-4353>; SPIN: 7862-6436