

УДК 616.92/.93-053.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ, ФАРИНГИТОМ И ШЕЙНЫМ ЛИМФАДЕНИТОМ (СИНДРОМ МАРШАЛЛА) У ДЕТЕЙ

В.Г. Майданник**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина****Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children****Maidannyk V.G.****A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

Marshall's syndrome is a quite common condition in childhood. Marshall's syndrome is an autoinflammatory disease of unknown etiology. In article cited the given literatures of the syndrome named «Marshall's syndrome» or «PFAPA syndrome» abbreviated from the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The syndrome is characterized periodic (once in 3 to 8 weeks) by a fever accompanying aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The body temperature during an attack to elevate up to 39-40°C and is kept within 3-6 days. Disease has good-quality current. Administration of corticosteroids in daily dose of 1-2 mg/kg in the beginning of an attack allows to stop him quickly.

Keywords: Periodic fever, Marshall's syndrome, autoinflammatory syndromes, low-dose steroid, tonsillectomy.

Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей**Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**

Синдром Маршалла является довольно распространенным состоянием в детском возрасте, но его этиология и патогенез до сих пор не известны. Считают, что синдром Маршалла является аутовоспалительным заболеванием неизвестной этиологии. Он характеризуется эпизодами лихорадки, продолжающимися 3-6 дней с повторением каждые 3-8 недель, связанные хотя бы с одним из трех основных признаков: афтозный стоматит, шейный лимфаденит и фарингит. Возникновение заболевания обычно происходит в возрасте до 5 лет и, как правило, разрешается в подростковом возрасте. Поскольку эта болезнь доброкачественна и имеет склонность к самоизлечению, лечение должно быть ограничено глюкокортикоидами или другими симптоматическими жаропонижающими препаратами. Тонзиллэктомия может быть использована только для пациентов, резистентных к медикаментозному лечению.

Ключевые слова: периодическая лихорадка, синдром Маршалла, аутовоспалительные синдромы, низкие дозы стероидов, тонзиллэктомия.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад. НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита представляет собой наиболее распространенный тип рецидивирующей лихорадки в детском возрасте. Впервые указанный синдром был описан в 12 наблюдений в 1987 году G.S. Marshall et al. [43]. Он характеризуется эпизодами лихорадки, продолжающимися 3-6 дней с повторением каждые 3-8 недель, связанные хотя бы с одним из трех основных признаков: афтозный стоматит, шейный лимфаденит и фарингит. Возникновение заболевания обычно происходит в возрасте до 5 лет и, как правило, разрешается в подростковом возрасте. Больные не имеют симптомов между эпизодами и показывают нормальный рост и развитие (табл.1). Диагноз ставится на основании клинических критериев и при исключении других возможных причин рецидивирующей лихорадки. Хотя этиология до сих пор неизвестна, в настоящее время он считается наиболее распространенным среди различных аутовоспалительных лихорадочных расстройств.

Таблица 1

Диагностические критерии синдрома Маршалла в детском возрасте

1	Регулярно повторяющаяся лихорадка с началом заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет)
2	Органическая симптоматика в отсутствие наложенной респираторной инфекции проявляется как минимум одним из перечисленных признаков: а) афтозный стоматит б) шейный лимфаденит в) фарингит
3	Исключение циклической нейтропении
4	Полное отсутствие симптомов в интервалах между эпизодами лихорадки
5	Нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка

Long [42] выделил две кардинальные особенности, необходимые для постановки диагноза синдрома Маршалла. Первая: периодичность эпизодов лихорадки (обычно интервал меньше 4 недель) с внезапным началом (иногда подъему температуры предшествовали несколько часов вялости ребенка) и быстрым повышением температуры до высоких цифр ($>39^{\circ}\text{C}$), которая сохраняется свыше 3-6 дней и не сопровождается респираторными симптомами. Озноб, потливость, миалгия или артралгия не характерны. Примечательным является то, что даже при температуре 40°C дети сохраняют хорошее самочувствие. Вторая особенность – это восстановление нормального статуса ребенка между эпизодами. Восстанавливается аппетит, потерянная масса набирается вновь, ребенок нормально развивается.

По первым буквам симптомокомплекса (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) он был назван авторами "PFAPA-синдромом" [44]. В ряде франкоязычных статей заболевание называют синдромом Маршалла [48]. Этот термин наиболее подходит для

русскоязычной литературы, поскольку возможный перевод аббревиатуры (например, ПЛАТА) вряд ли уместен, поскольку лишь запутает читателя. Хотя в наших ранних публикациях, посвященных данной патологии, мы использовали термин «PFAPA» [1-4].

Цель настоящего обзора – представить современные данные о синдроме Маршалла в детском возрасте, которые накопились за последние годы.

Эпидемиология. Распространенность и заболеваемость синдромом Маршалла в детской популяции неизвестна. Однако в литературе имеются данные, что среди норвежских детей в возрасте до 5 лет, которые находились под наблюдением с 1 января 2003 года по 31 декабря 2009 года, ежегодная заболеваемость составила 2,3 на 10 000 детей [23]. По мнению Schindera et al.[58], синдром Маршалла встречается значительно чаще в детском возрасте, чем диагностируется.

Эпизоды лихорадки при PFAPA синдроме обычно начинаются в возрасте от двух до пяти лет [20,49,57]. Однако по данным Førsvoll et al. [23], средний возраст начала заболевания более ранний, чем отмечался в других исследованиях. В частности, у 63% детей наблюдалось появление симптомов заболевания в течение первого года жизни и у 13 из них в течение первых 6 месяцев [23]. Feder и Salazar [20] сообщили, что средний возраст начала болезни 30 месяцев, тогда как другие исследования показали средний возраст начала заболевания от 1,9 до 4,2 лет [50,64,66].

Следует также отметить, что в последнее время появились сообщения о возможности наличия синдрома Маршалла у взрослых. Так, Padeh et al. [51] описали группу из 15 взрослых с клиническими особенностями синдрома Маршалла. Средний возраст начала заболевания составил 20,9 лет и приступы повторялись каждые 4-6 недель, с разрешением симптомов между эпизодами. При сравнении с группой синдрома Маршалла у детей, дети показали более высокую частоту наличия афт и озноба и более низкие показатели артралгий и миалгий. Совсем недавно еще одно исследование описало 17 взрослых с аналогичными характеристиками необъяснимой рецидивирующей лихорадки, соответствующей критериям синдрома Маршалла [10]. Эти данные показывают, что данный синдром становится все более и более важным не только в педиатрии.

Показано также, что существует предрасположенность у мужчин, но нет предрасположенности к определенной этнической группе [42].

Даже если нет описанных генетических отклонений, позитивная семейная история PFAPA сообщалась в некоторых находившихся под наблюдением больных [6,57,69]. В одном исследовании было показано наличие положительного семейного анамнеза в 45% больных с периодической лихорадкой, тогда как при синдроме Маршалла в 12% эпизодов [13]. При этом у 76,3% пациентов с поло-

жительным семейным анамнезом, пострадавшими были брат, сестра или родитель [13]. Ни один из здоровых детей не имел положительного семейного анамнеза периодической лихорадки. Интересно, что в последнем долгосрочном катамнестическом исследовании по сравнению положительной семейной истории в двух группах пациентов с синдромом Маршалла, одной с разрешенными эпизодами, а другой со стойкими симптомами в зрелом возрасте, был замечен значительно более высокий процент пациентов с семейной историей периодической лихорадки во второй группе наблюдения [76]. Эти результаты показывают, что, как и при других аутовоспалительных синдромах, возможно, генетическая мутация может быть ответственной за болезнь у некоторых пациентов [71].

Недавно [15] у больных синдромом Маршалла были изучены гены-кандидаты, возможно ответственные за развитие заболевания. В частности, были изучены мутации гена MEFV, который, как известно, ответственный за возникновение семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever—FMF). Он был назван MEFV (Mediterranean Fever), локализован в хромосоме 16p13.3, состоит из 10 экзонов. Ген функционирует только в гранулоцитах. Продуктом гена является белок пирин (маренострин) – базовый регулятор воспалительного ответа нейтрофилов. Его дефект приводит к дефициту ингибитора хемотаксического фактора C5a. Помимо того, в норме пирин регулирует экспрессию факторов адгезии на поверхность нейтрофилов, а его структурные изменения нарушают функцию контроля. Возможно, у гетерозигот данное свойство пирина повышает естественную резистентность организма, что способствует отбору носителей.

Кроме того, были изучены возможные мутации гена каспазо-активирующего белка CARD15. Ген CARD15 кодирует белок, содержащий домен активации каспазы (caspase recruitment domain-containing protein 15) [15]. Многие генетические варианты CARD15 влияют на аминокислотные последовательности в лейцин-обогащенных повторах или в соседних областях белка. Белок CARD15 активизирует фактор NF- κ B ядра клетки, и эта функция поддерживается именно лейцин-обогащенными повторами. Лейцин-обогащенные повторы также действуют как внутриклеточные рецепторы для компонентов болезнетворных микробов. Было также установлено, что указанный ген, кодирует белок, который связывает бактериальные липополисахариды, активирует секрецию провоспалительных цитокинов, апоптоз клеток и участвует, таким образом, в воспалительном ответе.

Была также предпринята попытка изучения взаимосвязи синдрома Маршалла с мутацией рецептора для фактора некроза опухоли (TNF α) [15]. Как известно, мутация гена рецептора для фактора некроза опухоли (TNF) приводит к снижению его слушивания с клеточных мембран и, как следствие, к уменьшению его сывороточного уровня. Указанное явление приводит к пролонгированию времени

передачи сигнала TNF внутрь клетки, а TNF, как известно, является одним из основных провоспалительных цитокинов, чем и может объясняться развивающаяся при данной болезни симптоматика.

При синдроме Маршалла были изучены мутации в гене кодирования NLRP3, которые вызывают спектр аутовоспалительных заболеваний, в частности известный как криопирин (cryopyrin)-ассоциированный периодический синдром (CAPS) [15]. NLRP3 является одним из ключевых компонентов одного из нескольких различных цитоплазматических мультипротеиновых комплексов (inflammasomes), которые являются посредником созревания провоспалительного цитокина интерлейкина 1 β (ИЛ 1 β), активируя каспазу-1. Было показано, что NLRP3 или криопирин – цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноименного типа инфламмасом (NLRP3 инфламмасом), вовлечён в активацию каспаз 1 и 5, что приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы интерлейкина 1 β и 18. Известными лигандами этого рецептора являются бактериальная и вирусная РНК, кристаллы мочевой кислоты и др.

Согласно данным Dagan et al. [15], преобладающие мутации при синдроме Маршалла были найдены в MEFV гене, которые были выявлены в 16 (28,1%) детей. При этом 9 детей несли гаплотип А с заменой валина на метионин (M694V), 5 больных несли гаплотип С с заменой аланина на валин (V726A) и 2 больных были E148Q гетерозиготны. Мутации в CARD15 гене были обнаружены у 3 (5,2%) больных детей (один нес G908R мутации и двое R702W мутацию). У одного (1,8%) ребенка была выявлена R92Q мутация в TNF α гене и ни одной мутации не было обнаружено в NLRP3 гене [15].

Кроме того, после этого исследования были опубликованы данные Berkun et al. [8], в которых представлены результаты исследований мутаций MEFV гена у 124 детей, преимущественно еврейской национальности, страдающих синдромом Маршалла. При этом сравнивали демографические данные, клинические характеристики и течение заболевания у 65 больных с синдромом Маршалла, с выявленными мутациями MEFV гена и 59 больных без мутаций MEFV гена (M+ и M- соответственно). Согласно полученным результатам, мутации MEFV гена были найдены у 52,4% обследованных больных синдромом Маршалла, тогда как в Израиле мутации MEFV гена выявляются в 27% в общей популяции [8].

Следует отметить, что распределение различных мутаций MEFV гена среди группы M+ больных синдромом Маршалла, в частности M694V мутация (73%), близка к частоте этой мутации среди населения Израиля, страдающего FMF (M694V-75%) и существенно отличается от частоты указанной мутации в MEFV гене среди населения Израиля в целом (M694V-40%) [8]. По мнению авторов, это подтверждает роль MEFV гена, в частности, у пациентов, несущих мутацию M694V, в качестве модификатора гена при синдроме Маршалла.

Обращает внимание, что при синдроме Маршалла у носителей мутации MEFV гена эпизоды лихорадки были короче по сравнению с пациентами без мутации ($3,8 \pm 1,7$ против $4,8 \pm 1,9$ дней; $P < 0,01$). Разница была более выражена у тех пациентов, которые несут мутации M694V. В группе M+ пациентов распространенность афт в ротовой полости (24,6%) была ниже, по сравнению с группой M- пациентов (43,9%; $P < 0,05$) [8]. Особо следует подчеркнуть, что пациенты M+ группы нуждаются в более низких дозах кортикостероидов (беклометазона), чтобы прервать атаки ($0,16 \pm 0,19$ против $0,07 \pm 0,08$ мг/кг; $P = 0,028$). Что касается других клинических и лабораторных показателей, то никаких различий не наблюдалось в течение всего периода наблюдения, в частности 4,3 года [8]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что при синдроме Маршалла MEFV ген является модификатором, связанным с ослаблением тяжести заболевания.

Аналогичные данные были получены при исследовании частоты мутации R92Q гена TNFR1A у больных синдромом Маршалла [52]. В частности, было установлено, что у пациентов с мутациями R92Q при синдроме Маршалла наблюдается более высокий уровень самостоятельного разрешения заболевания или облегчения эпизодов лихорадки [52].

Следует отметить, что некоторые ранее проведенные исследования [11,45] решительно отвергали участие MEFV и CARD15 генов в развитии синдрома Маршалла.

Этиология и патогенез. До настоящего времени причина синдрома Маршалла остается неизвестной. Однако течение синдрома Маршалла на протяжении ряда лет, без динамики, свидетельствует против его инфекционной этиологии. Вместе с тем, случаи инфекционной этиологии синдрома Маршалла были документированы. Так, в 1996 Lekstrom-Himes et al. [39] описана персистенция вируса Эпштейна-Барра у 15-летнего мальчика, у которого на протяжении 13 лет повторялись эпизоды лихорадки, шейной лимфаденопатии, умеренной спленомегалии и нейтропении, повторяющиеся через регулярные интервалы времени (в среднем 2 недели и не дольше 12 недель). Авторы связывают периодичность с циклом развития клеток эпителия слизистой рта и В-клеток. Ryan et al. [56] сообщили о здоровом иммунокомпетентном мальчике с эпизодами периодической лихорадки, которые начались в 18-месячном возрасте и продолжались до 5-летнего возраста. Из биоптата была изолирована *Mycobacterium chelonae*. Ремиссия синдрома была связана с терапией кларитромицином, но эпизоды лихорадки и кожные поражения повторялись после завершения курса лечения. *M.chelonae* была изолирована снова. Ребенок выздоровел после удаления миндалин. Другие редкие бактериальные инфекции могут вызвать повторное заболевание (например, *Plasmodium*, *Borrelia*, и роды *Brucella*). Латентные вирусы могут повторно активироваться с необъяснимой регулярностью; например, herpes simplex 1,2 типов и цитомегаловирус. Клиническая манифестация может возникать вследствие

повторной реактивации собственной инфекции или, возможно, интермиттирующей экспрессии или подавления антигена инфекционных агентов или изменения иммунного ответа (например, герпес-зависимая возвратная мультиформная эритема).

Участие миндалин заставило некоторых авторов посмотреть на конкретные гистологические исследования, но ткани показали лишь хроническое воспаление с лимфоидной, фолликулярной, интерфолликулярной иммунобластической гиперплазией, фокусными гистиоцитарными кластерами, фиброзом и ороговевающими инородными веществами [53].

Патогенез синдрома Маршалла до сих пор мало изучен, однако быстрый ответ на лечение кортикостероидами предполагает наличие иммунной дисрегуляции. Исследования концентрации цитокинов показали значительное повышение IFN-гамма и TNF-альфа при эпизодах лихорадки [61,63]. IFN-гамма-индуцированные хемокины (IP-10, CXCL10, MIG, CXCL9), G-CSF и другие провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-18) повышаются в начале лихорадки. Фракции комплемента IL1-связанные и IFN-индуцированными генами чрезмерно выражены во время острых PFAPA эпизодов [61]. IL-1 действует как стимулятор работы Т-лимфоцитов вместе с антигеном или митогеном [17], а его подъем также обнаруживается при других аутовоспалительных синдромах. Недавнее исследование показало, что микробный триггер у восприимчивого хозяина может определить активацию врожденной иммунной системы и восстановление активированных Т-лимфоцитов [63].

Весьма интересные результаты были получены недавно Kolly et al. [36]. В частности, во время эпизода лихорадки при синдроме Маршалла моноциты периферической крови секретируют значительно больше IL-1 β , чем в период между эпизодами лихорадки (575 ± 88 пг/мл против 235 ± 56 пг/мл; $P < 0,001$). При этом секреция IL-1 β ингибировалась ZYVAD, ингибитором каспаз. Аналогичные результаты были получены для стимулированных липополисахаридом (ЛПС) моноцитов (во время эпизода лихорадки – 743 ± 183 пг/мл, а в интервале между эпизодами лихорадки – 227 ± 92 пг/мл; $P < 0,05$) [36].

Кроме того, с помощью генотипирования у больных с синдромом Маршалла авторами определены мутации генов в 15 (26,3%) из 57 пациентов. В частности, у 12 (21%) больных выявлены мутации NLRP3 гена, у 1 больного – TNFRSF1A гена, у 4 (7%) больных – MEFV гена и у 1 больного MBK гена [36]. Следовательно, синдром Маршалла является гетерогенным заболеванием и лишь 21% страдающих им имеют мутацию в гене NLRP3.

На основании полученных результатов Kolly et al. [36] сделали вывод, что избыточное образование IL-1 β моноцитами периферической крови связано с нарушением регуляции у пациентов с синдромом Маршалла. Причем примерно у 21% из них были обнаружены мутации NLRP3 гена,

предполагая, что инфламмосома-родственные гены могут участвовать в развитии этого аутовоспалительного синдрома [36].

Первоначально была выдвинута гипотеза, что патогенез синдрома Маршалла включает наличие инфекции и патологического иммунного ответа или комбинацию обеих факторов [42,61]. Однако в последующем оказалось, что патогенетические механизмы развития синдрома Маршалла более сложные. И в последние годы патогенез синдрома Маршалла связывают в медицинской научной литературе с таким новым понятием, как «системные аутовоспалительные заболевания».

В отличие от аутоиммунных заболеваний в инициации аутовоспалительных болезней играют роль, главным образом, генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления, а не механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя семейные периодические лихорадки (периодическую болезнь, синдром Макла-Уэллса и др.), наиболее частым осложнением которых является вторичный АА-амилоидоз.

Молекулярно-генетические исследования показали, что важнейшим механизмом аутовоспаления является нейтрофильное воспаление, ассоциированное с гиперпродукцией интерлейкина-1.

Ведущим пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование макромолекулярного комплекса – криопириновой инфламмосомы, которая имеет важное значение в инициации воспаления не только при семейных периодических лихорадках, но и при ряде широко распространенных воспалительных заболеваний (синдром Маршалла, подагра, ХОБЛ и др.). В этой связи криопириновая инфламмосома может рассматриваться как один из универсальных механизмов нейтрофильного воспаления. Хронические аутовоспалительные заболевания создают персистирующий воспалительный фон и способствуют активации иммунных реакций с возможным развитием классических аутоиммунных заболеваний.

Аутовоспалительные заболевания – это группа наследственных болезней, основными клиническими проявлениями которых являются рецидивирующие воспалительные поражения кожи, суставов, костей, глаз, желудочно-кишечного тракта и нервной системы в сочетании с признаками системного воспаления. В группу аутовоспалительных заболеваний включен довольно широкий спектр болезней, большинство из которых обусловлено наследуемыми механизмами. Эти процессы могут возникать ввиду нарушений в структуре одного гена и тогда реализовываться по законам Менделя (наследственные периодические лихорадки и др.) или быть результатом полигенных взаимодействий. К аутовоспалительным заболеваниям относят периодическую болезнь (или семейную средиземноморскую лихорадку – FMF); гипериммуноглобулинемию D с

периодическим лихорадочным синдромом (HIDS); периодический синдром, ассоциированный с рецептором к ФНО-а (TRAPS); криопиринопатии; семейный холододовый аутовоспалительный синдром (семейная холододовая крапивница); синдром Макла-Уэллса; мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), а также некоторые варианты синдрома Стилла взрослых, болезни Крона, синдром Бехчета, Блау и др.

Как было показано ранее, при синдроме Маршалла довольно часто обнаруживаются мутации гена MEFV [8,15], который экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, в результате чего образуется белок пирин. Было высказано предположение, что патогенез синдрома Маршалла связан с мутациями MEFV гена [8], образованием криопириновой инфламмосомы с последующим запуском аутовоспалительной реакции.

Инфламмосома представляет собой мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, который регулирует образование и секрецию провоспалительных цитокинов [62]. Инфламмосома – особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами или другими неинфекционными агентами, играет важную роль в системе врожденного иммунитета. Криопириновый тип инфламмосом ответственен за воспаление, возникающее при контакте клеток с кристаллами мочевой кислоты, что характерно для подагры [62].

Как известно, NLRP3 (или криопирин) – цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноименного типа инфламмосом (NLRP3 инфламмосом), который вовлечен в активацию каспаз 1 и 5 (рис.1), что приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы интерлейкинов 1β и 18. Известными лигандами этого рецептора являются бактериальная и вирусная РНК, кристаллы мочевой кислоты и др. [59,68].

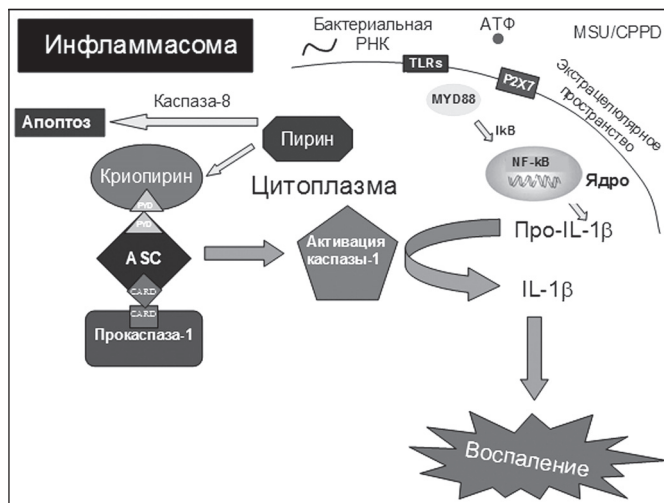


Рис. 1. Схема образования криопириновой инфламмосомы

Примечания: ASC – (*Apoptosis-associated speck-like protein, contained CARD*) – подобный пятнышку регуляторный белок, ассоциированный с апоптозом и содержащий CARD-домен; MyD88 – (*Myeloid differentiation primary response adaptor protein*) – адаптерный белок первичного ответа, включающийся в миелоидную дифференциацию; PYD – Пирин-домен, участвующий в гомотипичных белковых взаимодействиях и ответственный за сигнальные пути апоптоза и воспаления; TLRs – Toll-подобные рецепторы; CARD (*Caspase-recruitment domain*) – домен, связывающийся с каспазой; MSU – кристаллы моноурата урата; CPPD – кристаллы дигидрата фосфата кальция;

Пирин регулирует активность каспазы-1 и, следовательно, продукцию интерлейкина-1 β путем взаимодействия его N-терминального домена с адаптерным белком ASC (рис.1). N-терминальный домен (домен клеточной смерти) состоит примерно из 90 аминокислот. N-терминальный домен пирин называют доменом-PYRIN, который редко подвергается мутации. Адаптерный белок ASC (*Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD-caspase recruitment domain*) – это апоптоз-ассоциированный крапчато-подобный белок, содержащий CARD. В результате ряда исследований доказано, что взаимодействие пирин с ASC происходит через их PYRIN-домены [60].

Благодаря этому взаимодействию происходит активация каспазы-1 – фермента, участвующего в генерации апоптоза, а также осуществляющего превращение неактивной формы – про-интерлейкина-1 β в активную форму – интерлейкин-1 β – важнейшего провоспалительного цитокина. Кроме того, имеются данные об участии этого взаимодействия в активации другого провоспалительного фактора – ядерного фактора kB (*Nuclear Factor kB -NF-kB*) [60].

Для активации прокаспазы-1 (интерлейкин-1 β -превращающего фермента) белки ASC образуют макромолекулярные комплексы "инфламмосомы", которые содержат один из трех членов белкового семейства NALP (*NACHT, leucine-rich repeat, PYRIN*). В инфламмосоме ASC взаимодействует с одним из белков NALP через домен-PYRIN и с прокаспазой-1. В результате аутокатализа двух молекул прокаспаз-1 высвобождаются активные каталитические домены каспазы-1 (рис.1).

Результаты этих исследований показали, что подавление взаимодействия пирин и каспазы-1 ведет к повышению активности каспазы-1 и последующему усилению секреции интерлейкина-1 β .

Интерлейкин-1 – провоспалительный цитокин, ответственный не только за лихорадку, анорексию и другие симптомы, но также за повреждение и ремоделирование тканей, деструкцию суставов и повышенный уровень маркеров системного воспаления, которые могут быть ослаблены специфической блокадой активности интерлейкина ИЛ-1.

P2X-рецепторы представляют собой катионпроницающие ионные каналы, которые активируются под действием молекулы АТФ и некоторых подобных нуклеотидов [35]. Известно,

что молекулы АТФ являются распространенным эндогенным лигандом, который присутствует в значительном количестве во внутриклеточных пространствах и является непременным компонентом «коктейля медиаторов».

Благодаря биохимическим исследованиям сегодня известно 7 типов P2X-рецепторов (P2X1 – P2X7). Соответствующие матричные РНК рецепторов типов P2X1 – P2X6 были обнаружены преимущественно в структурах центральной и периферической нервной системы. Матричные РНК P2X7-рецепторов обнаружены в макрофагах, лимфоцитах и микроглии, а также в чувствительных клетках сетчатки. Все P2X-рецепторы являются образованием двух трансмембранных субъединиц с большим внеклеточным доменом, который включает в себя цистеиновый остаток. Здесь также выделяется P2X7-рецептор, имеющий на 200 аминокислот более длинную C-терминаль по сравнению с другими членами подсемейства [32]. За исключением P2X6, все остальные ионотропные пуринорецепторы могут формировать гомомерные функциональные каналы, однако в большей степени субъединицы этих каналов формируют гетеромерные структуры P2X1/5, P2X2/3, P2X2/6, P2X4/6 [67].

Выделение ИЛ-1 β заметно индуцируется внеклеточным аденозина трифосфатом (АТФ), сигналы которого передаются через рецептор P2X7 (рис.1), формирующий поры в гемиканале паннексина-1. Это вызывает утечку К⁺ из клеток, активирующую прокаспазу-1 и, таким образом, процессинг про-ИЛ-1 β [22,33]. Секреция ИЛ-18 происходит сходным образом [18].

Клинико-лабораторные особенности. Эпизоды лихорадки начинаются внезапно, температура обычно выше 39 $^{\circ}$ C в течение 3-6 дней, а затем спадает до нормальной. Фарингит и шейный лимфаденит почти всегда сопровождаются приступами лихорадки и афтозным стоматитом, при участии слизистой оболочки щеки, что происходит у 38-75% пациентов [20,28,50,63,66,68,76]. Продромальные симптомы, такие как недомогание, раздражительность и усталость, могут проявиться во время предыдущих дней. Исследования сообщали о других сопутствующих симптомах, таких как головная боль, диарея, артралгия, сыпь, озноб и боли в животе (табл. 2).

Таблица 2

Наиболее частые симптомы, встречающиеся при синдроме Маршалла

	Thomas et al. [66] (n=66)	Padeh et al. [50] (n=28)	Tasher et al. [65] (n=54)	Gattorno et al. [28] (n=130)	Feder, Salazar, [20](n=105)	Wurster et al. [76] (n=59)	Stojanov et al. [63] (n=21)
Фарингит	65	100	96	83,8	85	75	86
Шейный аденит	77	100	61	83,8	62	88,3	100
Афтозный стоматит	67	68	39	58,5	38	71,7	62
Головная боль	65	18	46	40,8	44	70	–
Боль в животе	45	18	65	53,1	41	33,3	57
Диарея	30	–	13	29,2	–	–	10
Артралгия	–	11	–	43,8	–	26,7	29
Озноб	80	–	61	–	–	83,3	–
Сыпь	15	–	4	22,3	–	–	10

Условные обозначения: показатели выражены в процентах; НД = нет данных.

К сожалению, на данный момент нет доступных диагностических тестов для синдрома Маршалла. Во время атаки у пациентов, как правило, наступает увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, с превалированием нейтрофилов и реагентов острой фазы. В частности, в самом начале лихорадки они имеют нормальную скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), в течение нескольких дней СОЭ также увеличивается [20]. Прокальцитонин не увеличивается, как и другие реагенты острой фазы [77,78]. Уровни в сыворотке крови иммуноглобулина – нормальные или близкие к нормальным и IgD может быть нормальным или слегка повышенным [20,37]. Во время эпизодов посев мочи и гемокультуры являются стерильными, рентгенограмма грудной клетки и тесты функции печени в норме, антинуклеарные антитела (АННА) и ревматоидный фактор – отрицательные. Между эпизодами лихорадки, все воспалительные параметры нормализуются (табл.3) [20,38].

Таблица 3

Частота изменений острофазовых реакций при синдроме Маршалла у детей [38]

Период болезни	СРБ, мг/л		СОЭ, мм/ч		Лейкоциты, 10 ⁹ /л	
	<10	>10	<13	>13	<12,5	>12,5
В период лихорадки, n (%)	2(9)	21(91)	3(14)	19(86)	13(59)	9(41)
В период между эпизодами, n (%)	15(54)	13(46)	12(48)	13(52)	28(97)	1(3)

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – количество больных.

Дифференциальная диагностика. На основе существующих критериев диагноз синдрома Маршалла производится на основании истории болезни, физических данных и исключения циклической нейтропении [66].

Синдром Маршалла отличается от циклической нейтропении, потому что приступ лихорадки при циклической нейтропении происходит регулярно каждые 18-24 дня, абсолютное число нейтрофилов <500/мм³ и промиелоцитарная остановка созревания может быть обнаружена в костном мозге. Действительно, лихорадка при циклической нейтропении не стихает с кортикостероидами, тогда как лечение с помощью G-CSF, снижает частоту циклической нейтропении и улучшает клинический исход. В настоящее время генетический тест, исследующий ELANE мутацию гена, должен быть выполнен, чтобы подтвердить диагноз. Следовательно, циклическая нейтропения характеризуется эпизодами лихорадки, афтозного стоматита, фарингита, лимфаденопатии, гнойными инфекциями и нейтропении, возникающими с интервалами в 18-24 дня [7,31,72]. В остальном, кроме инфекционных осложнений и нейтропении, клинические проявления циклической нейтропении и синдрома Маршалла очень сходны.

Однако в настоящее время широко признается, что очень важно исключить моногенетические синдромы периоди-

ческой лихорадки, которые иногда могут пересекаться с синдромом Маршалла [24,28,41]. По существу они включают аутосомно-рецессивные заболевания, такие как семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) и синдром гипериммуноглобулина D (HIDS) и аутосомно-доминантные условия, такие как, например, рецептор фактора некроза опухоли, ассоциированный периодический синдром (TRAPS) и криопирин-ассоциированный синдром периодической лихорадки (CAPS) [34].

Хотя синдром семейной средиземноморской лихорадки напоминает синдром Маршалла, все же при нем преобладает внезапное воспаление серозных или синовиальных оболочек, а лихорадочный синдром не отличается постоянством и циклическостью. Семейная средиземноморская лихорадка характеризуется короткими повторными приступами болей вследствие перитонита, плеврита и лихорадки, но эпизоды не периодические [73]. Недавно было высказано предположение, что гены на 16p и 12p хромосомах ответственны за случаи средиземноморской и ирландской лихорадки [12]. Ген средиземноморской лихорадки кодирует протеин, ответственный за воспаление в гранулоцитах. Ирландская лихорадка проявляется сыпью, миалгией и артритом, но не является периодической [47].

Новый синдром гипериммуноглобулинемии D был описан van der Meer в 1984, и международная группа исследователей опубликовала описание 50 случаев у детей в том же году [19,70]. Дети, преимущественно голландского происхождения, перенесли эпизоды лихорадок с прогнозируемой периодичностью. Синдром гипериммуноглобулинемии D включает периодическую лихорадку, сыпь, абдоминальные симптомы и повышение уровня сывороточного IgD [70]. Однако компьютерный анализ 150 случаев этого синдрома только в 1 случае из 150 выявил периодичность лихорадки [14].

В отличие от синдрома Маршалла, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно рвота (56%) и диарея (82%), были доминирующими особенностями, и 80% имели полиаденопатию; афтозный стоматит не возникал. У некоторых детей подъему температуры предшествовало повышение сывороточного уровня IgD (>140 мг/мл); у 82% также повышались уровни IgA. Grose et al. [30] описаны похожие случаи у детей одной семьи выходцев из Северной Европы в Айове. Роль гипер-IgD-емии (HIDS) в симптоматологии неясна. IgD стимулирует активацию цитокинов; была показана роль нестимулированных мононуклеарных клеток периферической крови в образовании излишка провоспалительных цитокинов у пациентов с HIDS. Padeh et al. [50] сообщили о незначительно повышенных концентрациях IgD (140 мг/мл) у 12 из 18 детей Среднего Востока с PFAPA. Thomas et al. [66] не связывали повышенный уровень IgD у 15 детей из США с PFAPA, а повышение уровня IgE было отмечено у 8 больных из 16 наблюдаемых. Ревматоидный артрит с системными проявлениями характеризуется пиковой гектической лихорадкой, генерализованной лимфаде-

нопатией, гепатоспленомегалией и артритом. Лихорадка обычно сохраняется в течение нескольких месяцев [75].

В 2008 году был предложен диагностический балл для выбора тех пациентов, которые должны быть проверены на мутации генов, участвующих в моногенетических периодических лихорадках [29]. Балл определил несколько клинических и эпидемиологических параметров, которые могут предсказать вероятность положительного генетического теста. Чтобы выстроить оценку, авторы проанализировали особенности детей с периодической лихорадкой, и проверили их на FMF, HIDS, и TRAPS. Во время вспышек генетически положительные пациенты имели более высокую частоту боли в животе, диареи, рвоты, кожной сыпи, артралгии, а генетически отрицательные пациенты имели более высокую частоту фарингита. На основе этих результатов была предложена прогнозирующая формула, с 91% чувствительности и 59% специфичности [28].

Сравнительная характеристика синдрома Маршалла с рядом других синдромов, характеризующихся периодической лихорадкой, проведена Thomas et al. [66] и приведена в табл. 4.

Таблица 4

Дифференциально-диагностические признаки синдрома PAPA и сходных заболеваний

	Синдром Маршалла	Семейная средиземноморская лихорадка	Гипер IgD	Системные проявления ЮРА	Циклическая нейтропения
Тип наследования		AR	AR	Спорадический	Спорадический
Начало в возрасте <5 лет	Часто	Редко	Часто	Часто	Любой
Продолжительность лихорадочного эпизода	4-6 дней	2 дня	4-7 дней	>30 дней	4-10 дней
Интервал между эпизодами лихорадки	3-6 недель	Нет периодичности	Нет периодичности	Гектические свечи	2-3 недели
Ассоциированные симптомы	Афтозный стоматит, фарингит, аденит	Плевриты, перитониты с болями	Артралгия, боли в животе, диарея, Спленомегалия, сыпь	Сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепато-спленомегалия, артрит	Фарингит, афтозный стоматит, иногда бактериальные системные инфекции
Этнические/географические особенности	Нет	Средиземноморье	Голландия, Дания	Нет	Нет
Лейкоцитоз	Так	Нет	Иногда	Иногда	Нет
Нейтропения	Нет	Нет	Нет	Нет	Так
IgD (ME/мл)	Норма, иногда >100	Норма	>100	Норма	Норма
Последствия	Нет	Амилоидоз	Нет	Симметричный полиартрит	
Терапия	ГКС	Колхицин	?	НПЗП, ГКС	G-CSF

Примечания: AP – аутосомно-рецессивный тип наследования; ГКС – глюкокортикостероиды; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (грпноцит); НПЗП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Течение и прогноз. Синдром Маршалла считается заболеванием, проходящим без лечения, которое, как правило, спонтанно проходит до подросткового возраста. Рост и развитие пациентов – нормальные, и никакие последствия не были описаны [66]. Мало что известно о долгосрочном последующем наблюдении. Wurster et al. [76] изучали группу 59 пациентов в период между 12 и 21 годами. Пятьдесят пациентов имели спонтанное разрешение симптомов без последствий, только 9 сохранили типичные кардинальные симптомы синдрома Маршалла, но лихорадка уменьшилась в тяжести, продолжительности и частоте [76]. Другие исследования, с более коротким сроком последующего наблюдения, сообщали спонтанное разрешение только у 20-32% пациентов [20,50,65,66]. Исходы течения синдрома Маршалла у 105 детей, которые находились под наблюдением Feder и Salazar [20], представлены в табл.5.

Таблица 5

Исходы течения синдрома Маршалла у 105 детей [20]

Показатели	Количество больных	Среднее значение/медиана продолжительности (диапазон)
Спонтанное разрешение	21/105	33/24 мес (8-92)
Выздоровление с применением циметидина	7/26	52/30 мес (14-146)
Выздоровление с применением тонзиллэктомии	11/11	41/22 мес (16-87)
Продолжающиеся эпизоды	66/105	23/15 мес (5-120)

Лечение. Лечение синдрома Маршалла все еще является предметом дебатов и, учитывая, что этиология этого заболевания до сих пор неизвестна, по существу, оно симптоматично. Эффективность различных препаратов и методов лечения при синдроме Маршалла у детей [66] представлена в табл.6.

Кортикостероиды успешно используются при синдроме Маршалла. Одна или две дозы преднизона (1-2 мг/кг) или бетаметазона (0,1-0,2 мг/кг) могут резко прекратить приступы лихорадки в течение нескольких часов. Другие сопутствующие симптомы, однако, требуют больше времени для разрешения [20,50,63]. Стероиды применяются только во время приступов и не сообщалось ни о какой токсичности, связанной с этими дозировками, за исключением раздражительности или преходящими нарушениями сна [64]. Еще один эффект, связанный с глюкокортикоидной терапией, состоит в том, что иногда она может сократить интервал между приступами и не предотвращает рецидивы [50,64].

Профилактика приступов лихорадки с колхицином была испробована несколько лет назад при синдроме Маршалла [65]. Девять пациентов, получающих колхи-

цин в дозировке 0,5-1 мг/сутки в течение 6-48 месяцев показали увеличение интервала между приступами лихорадки, но не полную ремиссию.

Циметидин, блокатор рецептора 2 типа гистамина также использовался в прошлом для лечения синдрома Маршалла. Было показано, что циметидин обладает иммуномодулирующими свойствами, такими как подавление CD8+ Т-лейкоцитов, увеличение синтеза INF-гамма- и хемотаксис нейтрофилов, увеличение выбросов лизосомальных ферментов и образование мигрирующих ингибирующих факторов [21,46]. Треть из группы детей, проходящих лечение с профилактической дозой циметидина 150 мг два раза в день в течение 6-12 месяцев, имели ответ на лечение [20]. Позже, другое исследование 25 пациентов, которые получили циметидин хотя бы один раз в качестве симптоматической терапии, показали эффективность только у шести (26%), тогда как у остальных он был неэффективным [76].

Таблица 6

Эффективность различных препаратов и методов лечения при синдроме Маршалла у детей [66]

Методы лечения	Общее количество эпизодов	Эффективность лечения, %			
		отсутствует	незначительная	средняя	высокая
Ацетаминофен	80	55	26	13	6
Ибупрофен	67	15	31	21	33
Антибиотики	71	91	6	0	3
Аспирин	4	100	0	0	0
Ацикловир	4	75	0	25	0
Колхицин	1	100	0	0	0
Преднизолон	49	10	4	10	76
Циметидин	28	57	4	11	29
Тонзиллэктомия	4	25	0	25	50
Тонзиллэктомия + аденоидэктомия	47	14	14	0	72
Аденоидэктомия	3	100	0	0	0

Роль тонзиллэктомии при синдроме Маршалла является спорной. В 1989 году первоначальное исследование показало, что тонзиллэктомия разрешила симптомы при синдроме Маршалла у четырех детей [5]. Потом иные исследования рассматривали этот вопрос у большой серии пациентов [5,9,16,20,25,27,40,50,53,54,55,64,66,74,76]. В рандомизированном исследовании 14 пациентов с синдромом Маршалла, получающие для лечения тонзиллэктомию, сравнивались с 12, которые лечились симптоматическими лекарственными препаратами. Синдром Маршалла разрешился у всех больных после операции и у 6 из 12, которым не сделали операцию. После 6 месяцев также пять из этих 6 прошли тонзиллэктомию, и их болезнь разрешилась [55]. Garavello и коллеги рандомизировали 39 больных, 19 в хирургической группе и 20 в контрольной группе, получающих лечение медикаментозной терапией. После в среднем 18 месяцев последующего наблюдения 63% оперированных

больных имели полное разрешение, в то время как в другой группе только один (5%) достиг ремиссии [27]. Тем не менее, если мы рассмотрим все данные, сообщающие эффективность тонзиллэктомии в литературе, она колеблется от 0 до 100% (табл.7), и это, наверное, обусловлено неоднородностью исследований, величиной серии пациентов, и отсутствием конкретных и единых критериев ремиссии.

Таблица 7

Эффективность тонзиллэктомии при синдроме Маршалла

Авторы	Среднее последующее наблюдение (диапазон в месяцах)	Число пациентов	Полный ответ (%)
Abramson et al., 1989	(5-27)	4 TA	100
Thomas et al., 1999	39 (1-112)	11 T	64
Padeh et al., 1999	60 (20-118)	3 T	100
Tasher et al., 2006	18 (12-48)	6 T	100
Dahn et al., 2000	3	5 TA	0
Galanakis et al., 2002	НД	15 T	100
Berlucchi et al., 2003	10 (7-149)	5 T-TA	100
Renko et al., 2007	12	14 T	100
Licameni et al., 2008	(8-41)	27 T-TA	96
Wong et al., 2008	24	9 T	89
Garavello et al., 2009	18	19 TA	63
Pignataro et al., 2009	26 (12-53)	9 T	56
Peridis et al.,	(6-19)	9 T-TA	89
Feder et al.,	18	11 T	100
Wurster et al.,	(144-252)	12 T-TA	50

Условные обозначения: НД – нет данных; Т – тонзиллэктомия; TA – тонзиллэктомия и аденоидэктомия

Последний мета-анализ 15 исследований, в том числе 149 пациентов с синдромом Маршалла с тонзиллэктомией, показал 83% частоту ремиссии. Однако авторы пришли к выводу, что “из-за небольших размеров и короткого последующего наблюдения некоторых исследований, еще недостаточно данных для поддержки назначения тонзиллэктомии при синдроме Маршалла”. Действительно, важно подчеркнуть, что операция, как инвазивная процедура, связана с некоторыми рисками, такими как кровотечение, побочные эффекты от анестезии и т.д. Поэтому, так как синдром Маршалла, как правило, развивается в направлении спонтанного разрешения, тонзиллэктомия должна рассматриваться только в случае непереносимости или неэффективности стандартного медицинского лечения [26]. Данные, полученные из исследования экспрессии генов, свидетельствуют о высоком уровне некоторых инфламмосома-связанных цитокинов при вспышках синдрома Маршалла. Таким образом, авторы предположили, что пациенты могут получить выгоду от IL-1 ингибиторов, таких как

анакира. Небольшая серия из пяти детей с синдромом Маршалла лечились одной дозой анакира на второй день лихорадки, и все показывали скорейший клинический и лабораторный ответ. Однажды подтвержденное в большой серии пациентов, это экспериментальное лечение может представлять собой инновационный подход к этой болезни.

Заключение. Таким образом, синдром Маршалла является довольно распространенным состоянием в детском возрасте, тем не менее, его этиология и патогенез до сих пор не известны. Считают, что синдром Маршалла является аутовоспалительным заболеванием неизвестной этиологии. Однако, поскольку эта болезнь доброкачественна и имеет склонность к самоизлечению, лечение должно быть ограничено глюкокортикоидами или другими симптоматическими жаропонижающими препаратами. Тонзиллэктомия может быть использована только для пациентов, резистентных к медикаментозному лечению.

Литература

1. Майданник В.Г., Полякова Д.С. Синдром періодичної гарячки (синдром PFAPA) у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2001; (3): 43-48.
2. Майданник В.Г., Полякова Д.С. Синдром PFAPA в детском возрасте. Рос.педиатр.журн. 2002; (1):42-45.
3. Майданник В.Г. Синдром періодичної гарячки (синдром PFAPA) у дітей: Сучасні підходи до діагностики та лікування. Педіатр., акуш.та гінекол. 2005; (4):50-57.
4. Майданник В.Г. Сучасні аспекти синдрому періодичної гарячки (синдром PFAPA) у дітей. Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. 2005; (1-2):49-60.
5. Abramson J.S., Givner L.B., Thompson J.N. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:119-120.
6. Ant n-Mart n P., Ortiz Movilla R., Guill n Mart n S. et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011;170(12):1563-1568.
7. Arav-Boger R., Spierer Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Peds* 1997; 44:389-428.
8. 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.
9. Berlucchi M., Meini A., Plebani A. et al. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report off ve cases with review of literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:365-369.
10. Cantarini L., Vitale A., Bartolomei B. et al. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fever. *Clin Exp Rheumatol.*2012;30:269-271.
11. Cazeneuve C., Genevi ve D., Amselem S. et al. MEFV gene analysis in PFAPA. *J Pediatr.* 2003; 143(1):140-141.
12. Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L. The hereditary periodic fever syndromes; molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998;7:1581-1588.
13. Cochard M., Clet J., Le L. et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology* 2010;59:1984-1987.
14. Condemi J.J. The autoimmune diseases. *JAMA* 1987;258:2920-2929.
15. 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.
16. Dahn K.A., Glode M.P., Chan K.H. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1146-1149.
17. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50.
18. Dinarello C.A., Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis.* 2003;187 (Suppl. 2): 370-384.
19. Drenth J.P.H., Haagsma C.J., van der Meer J.W.M. the International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic . fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994;73:133-144.
20. Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010;99:178-184.
21. Feder Jr H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-256.
22. Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E. et al. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol.* 2006;176:3877-3883.
23. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., ymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta P diatrica.* 2013; 102: 187-192.
24. Frenkel J., Houten S.M., Waterham H.R. et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D. *Rheumatology* 2001;40:579-584.
25. Galanakis E., Papadakis C.E., Giannoussi E. et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86:434-435.

26. Garavello W., Pignataro L., Gaini L. et al. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:138-142.
27. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R.M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009; 155:250-253.
28. Gattorno M., Caorsi R., Meini A. et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenetic periodic fever. *Pediatrics* 2009; 124:721-728.
29. Gattorno M., Sormani M.P., D'Osualdo A. et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in childhood. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1823-1832.
30. Grose C., Schnetzer J.R., Ferrante A., Vladutiu A.O. Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:72-75.
31. Horwitz M.S., Duan Z., Korkmaz B. et al. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007; 109:1817-1824.
32. Hughes J.P., Hatcher J.P., Chessell I.P. The role of P2X7 in pain and inflammation. *Purinergic Signalling*. 2007; 3(1-2):163-169.
33. Kanneganti T.-D., Lamkan M., Yun-Gi Kim Y.-G. et al. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity*. 2007; 26(4):433-443.
34. Kastner D.L. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:74-81.
35. Khakh B.S., Burnstock G., Kennedy C. Current status of the nomenclature and properties of P2X receptors and their subunits. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53:107-118.
36. Kolly L., Nathalie Busso N., Annette von Scheven-Gete A. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 production. *J Allergy Clin Immunol* 2012; Sep 21
37. Kovacs L., Hlavat A., Baldovic M. et al. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31:743-746.
38. Kyvsgaard N., Mikkelsen T., Korsholm J. et al. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Dan Med J.* 2012; 59(7):A4452.
39. Lekstrom-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W. et al. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22:22-27.
40. Licameli G., Jeffrey J., Luz J. et al. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:136-140.
41. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy* 2007; 62:1349-58.
42. Long S.S. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) – What it isn't. What is it? *J Pediatr.* 1999; 135:98-101.
43. 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.
44. Marshall G.S., Edwards K.M., Lawton A.R. PFAPA syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989; 8: 658-659.
45. Maschio M., Oretti C., Ventura G. et al. CARD15/NOD2 mutations are not related to abdominal PFAPA. *J Pediatr.* 2006; 149(3):427.
46. Melmon K.L., Rocklin R.E., Rosenkranz R.P. Autocoids as modulators of the inflammatory and immune response. *Am J Med* 1981; 71:100-106.
47. Miller L.C., Sisson B.A., Tucker L.B., Schaller J.G. Prolonged fevers of unknown origin in children; patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996; 129:419-423.
48. Ovetchkine P., Bry M.I., Reinert P. et al. Syndrome de Marshall: resultats de la enquete nationale retrospective. *Arch. Pediatr.* 2000; 7 (S.3): 578-592.
49. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:577-609.
50. Padeh S., Bezniak N., Zemer D. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome : clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.
51. Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10:358-360.
52. Pelagatti M.A., Meini A., Caorsi R. et al. Long-Term Clinical Profile of Children With the Low-Penetrance R92Q Mutation of the TNFRSF1A Gene. *Arthritis and Rheumatism.* 2011; 63 (4):1141-1150.
53. Peridis S., Koudounakis E., Theodoridis A. et al. Surgical outcome and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2009; 35: 123-127.
54. Pignataro L., Torretta S., Pietrogrande M.C. et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:548-553.
55. Renko M., Salo E., Putto-Laurila A. et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007; 151:289-292.
56. Ryan M.E., Ferrigno K., O'Boyle T., Long S.S. Periodic fever and skin lesions caused by disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:270-272.
57. Sampaio I.C., Rodrigo M.J., Monteiro Marques J.G. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis,

- pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):254-255.
58. Schindera F., Niederhoff H., Schindera S. et al. Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis. Das PFAPA-Syndrom. *Monatssch. Kinderheilkunde.* 2000; 148 (6):596-599.
59. Schroder K., Rongbin Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 Inflammasome: A Sensor for Metabolic Danger? *Science.* 2010; 327(5963):296-300.
60. Stjernberg-Salmela S., Ranki A., Karenko L., Pettersson T. The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders. *Scand J Rheumatol* 2004;33:133-139.
61. Stojanov S., Hoffmann F., K ry A. et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:90-97.
62. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 17(5): 586-599.
63. Stojanov S., Lapidus S., Chitkara P. et al. 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 USA* 2011;108(17):7148-7153.
64. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
65. Tasher D., Stein M., Dalal I., Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1090-1092.
66. Thomas K.T., Feder H.M., Lawton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
67. Torres G.E., Haines W.R., Egan T.M. Co-expression of P2X1 and P2X5 receptor subunits reveals a novel ATP-gated ion channel. *Mol. Pharmacol.* 1998; 54:989-993.
68. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(3):210-215.
69. Valenzuela P.M., Majerson D., Tapia J.L., Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis in siblings. *Clin Rheumatol* 2009;28(10):1235-1237.
70. Van der Meer J.W.M., Vossen J.M., Radi J. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087-1090.
71. Vigo G., Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1):52-55.
72. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial hibernian fever. *Quart J Med* 1982;204:469-480.
73. Wolff S.M. Familial Mediterranean Fever (Familial Paroxysmal Polyserositis). In: Wilson JD, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 12th ed. New York: McGraw Hill; 1991:1469-1471.
74. Wong K.K., Finlay J.C., Moxham J.P. Role of tonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:16-19.
75. Wright D.G., Dale D.C., Pauci A.S. Wolff S.M. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine* 1981;60:1-13.
76. Wurster V.M., Carlucci J.C., Feder H.M., Edwards K.M. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:958-964.
77. Yazgan H., Kele E., Yazgan Z. et al. C-reactive protein and procalcitonin during attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(8):1145-1147.
78. Yoshihara T., Imamura T., Yokoi K. et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166:621-622.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2013