

# PFAPA (ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА, АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ, ФАРИНГИТ, ШЕЙНЫЙ АДЕНИТ - PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, CERVICAL ADENITIS) ИЛИ СИНДРОМ МАРШАЛЛА У ДЕТЕЙ

Н.Н.Кузьмина, Г.Р.Мовсисян  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

## Резюме

PFAPA или синдром Маршалла (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный адениит) одно из редких периодических лихорадочных состояний, встречающихся в детском возрасте. Причина, вызывающая этот синдром, который может продолжаться в течение ряда лет, неизвестна. В межприступный период ребенок чувствует себя совершенно здоровым, растет и развивается нормально. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими состояниями, сопровождающимися периодической лихорадкой: болезнью Бехчета, циклической нейтропенией, семейной средиземноморской лихорадкой, семейной Ирландской лихорадкой, синдромом гипериммуноглобулинемии D, системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, хроническим тонзиллитом, рядом инфекционных заболеваний. Для лечения синдрома PFAPA используются многие лекарственные препараты: антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, плаквенил, противовирусные препараты, глюкокортикоиды, циметидин, нередко проводится тонзиллэктомия. Анализ литературных данных показывает, что лучшие результаты при лечении этого заболевания может давать тонзиллэктомия (иногда в сочетании с аденотомией). Приводится клиническое наблюдение впервые диагностированного в отечественной педиатрической ревматологии синдрома PFAPA у ребенка 2-х лет.

**Ключевые слова:** синдром Маршалла, PFAPA, периодическая лихорадка, тонзиллит, тонзиллэктомия, редкие болезни у детей

В практике детского ревматолога нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между заболеваниями ревматического круга и болезнями или синдромами, для которых характерны периодические лихорадочные состояния.

В 1948г. Н.А.Raimann [ 23 ] впервые ввел в обращение обобщающий термин "периодическая болезнь", чтобы идентифицировать большую гетерогенную группу заболеваний, имеющих неизвестную этиологию, характеризующихся короткими лихорадочными эпизодами, которые регулярно рецидивируют в течение нескольких лет, чередуясь с периодами полного здоровья. В дальнейшем многие периодические лихорадочные состояния, имеющие четкие клинические и лабораторные характеристики, такие как средиземноморская лихорадка, гипергаммаглобулинемия D и др., были представлены в литературе разными авторами [ 2, 9, 24, 26].

В 1987г., G.S.Marshall с соавт. [20] впервые описали у 12 детей ранее неизвестный периодический лихорадочный синдром, включающий рецидивирующие лихорадочные приступы, цикличность которых колебалась от 2-х до 12 недель. Во всех наблюдениях это были дети до 5 летнего возраста. Длительность фебрильной (до 39-40°) лихорадки составляла приблизительно 5 дней. У 75 % пациентов лихорадочный синдром сопровождался фарингитом и афтозным стоматитом, у 66% - лимфаденопатией, а также головной болью, болями в животе, тошнотой, рвотой, ознобом. Ни у одного из этих детей не выявлялось признаков иммунодефицитных нарушений и какой-либо бактериальной, вирусной и грибковой инфекции. Только у 2-х больных из зева был высеян бета- гемолитический стрептококк группы А. Лихорадочные периоды у многих пациентов сопровождались лейкоцитозом и умеренным повышением СОЭ, но ни в одном случае не было лимфоцитоза или нейтропении. В межприступный период дети чувствовали себя абсолютно здоровыми. Терапия антибиотиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) была неэффективной. Использо-

вание глюкокортикоидов (ГК) позволяло прерывать приступ, однако не предотвращало наступления следующего. Это состояние, было первоначально обозначено как - синдром Маршалла (Marshall's syndrome). Впоследствии после более подробного описания Н.М.Feder [10] ему была придана аббревиатура FAPA (fever, apthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), а несколько позже (1989г) этот термин был изменен на PFAPA - к названию указанного синдрома добавлена буква P, обозначающая периодический характер заболевания (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит), при этом особое значение придано периодической лихорадке, которая рассматривалась как основное проявление болезни [21].

PFAPA /Marshall's синдром определялся клинически и диагноз ставился путем исключения сходных состояний.

Диагностические критерии заболевания, впервые сформулированные G.S. Marshall были модифицированы на 10 лет позднее К.Т.Tomas, Н.М.Feder et al. [26].

## Диагностические критерии PFAPA /Marshall's синдрома:

- Возвратная фебрильная лихорадка (38° и выше), начавшаяся в раннем возрасте (до 5 лет) при отсутствии инфекции верхних дыхательных путей;
- Афтозный стоматит
- Шейный лимфаденит
- Фарингит
- Головная боль со рвотой
- Исключение циклической нейтропении
- Асимптомные периоды между приступами болезни
- Нормальный рост и развитие ребенка.

Быстрое купирование фебрильных атак однократным приемом ГК использовалось некоторыми исследователями как диагностический критерий синдрома [22].

## Этиология

До настоящего времени причина возникновения PFAPA или синдром Маршалла остается неизвестной. Способность ГК купировать лихорадочные эпизоды у пациентов с данным синдромом, предполагает, воспалительный его характер. Высокий

уровень цитокинов, наблюдаемый в течение лихорадочного приступа также может свидетельствовать в пользу этой гипотезы [4, 24]. Наконец, тот факт, что PFAPA не рецидивирует у большинства детей после тонзиллэктомии, подтверждает предположение, что болезнь может являться иммунологическим процессом, начинающимся на уровне паренхимы миндалин. Изучение иммунопатологического профиля лимфоидной ткани миндалин может дать дополнительную информацию относительно этиологии и патогенеза этой редкой болезни.

**Дифференциальный диагноз**

Большинство зарубежных авторов считает, что в дифференциальный диагноз синдрома PFAPA должен включаться ряд возвратных лихорадочных синдромов, таких как семейная средиземноморская лихорадка, семейная Ирландская лихорадка, гиперглобулинемия D, циклическая нейтропения, болезнь Бехчета, ряд инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой (ОРВИ, корь и др.), ювенильный идиопатический артрит, хронический тонзиллит, которые следует обсуждать при распознавании синдрома PFAPA [4, 5, 7, 14, 15, 16, 26].

**Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ)** - аутосомно-рецессивное заболевание, которое нужно дифференцировать с синдромом PFAPA. Оно характеризуется остро возникающими приступами фебрильной лихорадки, длящимися обычно короткое время - 1-2- дня и сопровождающимися артритом, перитонитом, плевритом и сыпью. Большинство пациентов имеет арабское, армянское, еврейское, турецкое происхождение; как правило, заболевание носит семейный характер и дебютирует в детском возрасте. Попытки проведения ГК терапии у этих пациентов не приводили к положительному результату [9, 14].

**Семейная Ирландская лихорадка** - в 1982 г. были впервые описаны случаи периодической лихорадки в северо-европейских семьях. Болезнь называют TRAPS синдром (аббревиатура от Tumor necrosis factor receptor superfamily 1A-Associated Periodic Syndrome), который является аутосомно - доминантным заболеванием [8]. Данное заболевание может быть исключено при отсутствии семейного анамнеза. Лихорадочные эпизоды при семейной Ирландской лихорадке сопровождаются артритом, миалгиями, афтозным стоматитом и сыпью, тогда как для синдрома PFAPA наличие миалгий и сыпи следует считать нехарактерным [8, 28].

**Гиперглобулинемия D** - синдром, характеризующийся периодической лихорадкой, длящейся от 3 до 7 дней (иногда длительность варьирует от недели до 1 мес.), был описан впервые в 1980-ых гг. Периодические лихорадочные приступы обычно начинаются в раннем детском возрасте и могут сопровождаться артритом, увеличением затылочных лимфоузлов, ознобом, головной болью, макулезной сыпью и спленомегалией. В сыворотке крови отмечается высокий уровень IgD - часто в сочетании с повышением IgA. В течение лихорадочного периода нередко обнаруживаются высокие уровни мевалоновой (mevalonic) кислоты в моче, что никогда не встречалось у пациентов с синдромом PFAPA [11, 16, 23, 25, 27].

**Циклическая нейтропения** - обычно начинается в течение первого года жизни и характеризуется фебрильными приступами с периодическим уменьшением числа нейтрофилов каждые 3 недели, часто абсолютным моноцитозом, который может сохраняться на протяжении всего лихорадочного периода. При синдроме PFAPA лихорадочные эпизоды не имеют четкой временной периодичности, а о случаях нейтропении при нем в литературе информации нет [2, 22].

**Болезнь Бехчета**, являющаяся редким заболеванием у детей, манифестирует афтозными высыпаниями (с болезненными язвами размером от 1 до 3 см) на слизистой оболочке полости рта, половых органов, а также иридоциклитом и синовитом. Кроме того, описываются узловая эритема, тромбоз вен, менингоэнцефалит. Лихорадка при болезни Бехчета длится более 1 нед., однако она не имеет тенденции к периодичности, так характерной для синдрома PFAPA [5, 15].

**Системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)** включен в зарубежной литературе в рубрику дифференцируемых с PFAPA состояний. Основными клиническими признаками системного ЮИА являются лихорадка, артрит, не-

редко лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Лихорадка при этом заболевании может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев, однако не имеет тенденции к периодичности. Утренняя скованность в суставах, артриты, характерные для ЮИА, а также анемия и часто встречающаяся сыпь обычно не наблюдаются при синдроме PFAPA [6, 26].

**Хронический тонзиллит** - заболевание, часто наблюдаемое в детском возрасте, вызываемое бактериальными или вирусными агентами. Обострение, как правило, манифестирует лихорадкой, воспалительным процессом в миндалинах и шейным лимфаденитом. Диагноз может быть документирован выявлением в мазках из миндалин бактериального или вирусного агента, иммунологическими показателями, в частности, повышением титра АСЛ-О и противовирусных антител, а также положительным ответом на антибактериальную терапию (при бактериальной этиологии заболевания). Наиболее характерным при последнем типе тонзиллита является обнаружение бета-гемолитического стрептококка группы А [7].

Согласно данным зарубежных исследователей, в круг дифференцируемых состояний при распознавании PFAPA включается большая группа инфекционных заболеваний, вызываемых рядом агентов: *Borrelia recurrentis*, *Rickettsia prowazekii*, *Entamoeba histolytica*, *Hepatitis B virus*, *Plasmodium malariae*, *Herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus*. Все эти заболевания имеют характерные клинические признаки и лабораторные маркеры, позволяющие проводить достоверную диагностику [2, 19].

Согласно имеющимся публикациям, с целью верификации диагноза PFAPA необходимо исключить вышеперечисленные состояния, сопровождающиеся периодической лихорадкой, для чего рекомендуются выполнить: посев из носоглотки (для выявления бактериального, грибкового или вирусного характера заболевания), рентгенограмму органов грудной клетки, лабораторные исследования - общие анализы крови 1 раз в две недели на протяжении 6 недель, определение уровня иммуноглобулинов, компонента, субтипов IgG, IgD, антигенов фактора Т4/Т8 лимфоцитов, а также антител к вирусу Эпштейн-Барр и другим инфекционным агентам [4, 7, 18, 19].

Обычно эти исследования при PFAPA дают отрицательный результат, за исключением лейкоцитоза и повышения СОЭ во время приступов.

Литературные данные свидетельствуют о том, что лечение больных с синдромом PFAPA является предметом дискуссии. Применение антибактериальной терапии (пенициллинового ряда, цефалоспоринов, макролидов, а также сульфаниламидных препаратов), НПВП, противовирусных препаратов показало, что они способны лишь уменьшить выраженность лихорадки и являются неэффективными в отношении остальных клинических проявлений заболевания. Применение ГК позволяет прервать приступ заболевания, однако не предотвращает развития очередных обострений [3]. Ряд авторов описали успешные результаты применения циметидина, который ингибирует супрессию Т клеток, блокируя H2 рецепторы гистамина [11, 17]. Кроме того, этот препарат увеличивает продукцию интерферона, нейтрофильный и эозинофильный хемотаксис.

В 1989 г. Y.S. Abramson с соавт. впервые сообщили о высокой эффективности тонзиллэктомии в сочетании с аденотомией у больных с синдромом PFAPA [1]. Однако другие исследователи отнеслись критично к этой информации из-за небольшого числа наблюдавшихся авторами больных [26]. В дальнейшем R.A. Dahn с соавт. [6] вновь подчеркнули положительную роль тонзиллэктомии в лечении 5 детей с синдромом PFAPA. Позднее, в 2002 г. E. Galanakis с соавт. [13] также сообщили о подобных результатах у детей с данным синдромом. Как показали их исследования, тонзиллэктомия была эффективной у 7 из 11 пациентов (64%). Эти же авторы рекомендовали одновременное длительное применение ГК, не оказывающих по их мнению ущерба для здоровья пациентов с синдромом Маршалла.

Обобщая литературные данные, посвященные эффективности тонзиллэктомии у детей с описываемым синдромом, можно констатировать ее эффективность у 90,6 % больных. По мнению M. Berluschi с соавт. [3] тонзиллэктомия на сегодняшний день следует считать лучшим методом лечения синдрома PFAPA.

В 1989 г. R.T. Tomas с соавт. [26] представили описание длительного наблюдения большого числа пациентов с синдромом PFAPA. По их мнению синдром PFAPA может разрешаться спонтанно после нескольких лет болезни. Так, у 34 из 84 (41%) исследованных детей не отмечалось приступов заболевания в течение 1 года, после длившегося более 4-х лет рецидивирующего лихорадочного синдрома. У оставшиеся 59% пациентов эпизоды лихорадки стали реже, со средним интервалом в 40,2 дня. Анализ различных методов лечения этих детей подтвердил положительный эффект ГК, а также высокую эффективность применения циметидина. Прекращение приема циметидина приводило к рецидивированию патологического процесса.

В то же время некоторые исследователи считают, что частота и длительность приступов болезни, а также выраженность клинической симптоматики под влиянием терапии ГК не меняются.

Таким образом, приведенные в литературе сведения свидетельствуют о неоднозначности оценки различных методов лечения детей с данным синдромом.

Учитывая редкость встречаемости синдрома PFAPA, схожесть многих его клинических проявлений с рядом ревматических заболеваний, отсутствие в отечественной литературе публикаций, посвященных этому своеобразному заболеванию, приводим свое клиническое наблюдение:

**Больной К. Г.** 2-х лет, наблюдается амбулаторно в детской клинике ГУ Института ревматологии РАМН с июня 2004 г. Из анамнеза известно, что мальчик от 2-ой физиологической беременности, 2-х срочных родов. Родился с массой 3 кг, длиной 50 см, с рождения находился на искусственном вскармливании. Рос и развивался нормально. В грудном возрасте перенес кишечный дисбактериоз. Часто болеет ОРВИ. Наследственность не отягощена. Привит не полностью (из-за настоящего заболевания). Аллергоанамнез спокойный.

Дебют настоящего заболевания к относится к декабрю 2001г. (на тот период ребенку было 1,5 года), когда без видимых предшествующих причин у него появилась фебрильная лихорадка (до 39° и выше), сопровождаемая ознобом, длившаяся около 6 суток, с клиникой фарингита, шейной лимфаденопатией, затрудненным носовым дыханием, гиперемией зева. Через 6 недель развился повторный приступ, представленный всеми вышеперечисленными симптомами, длившийся 5 дней. Еще через 3 недели отмечался следующий приступ недиагностированного на тот момент заболевания, аналогичный по клинической симптоматике. Прием антибактериальных средств и НПВП был неэффективен. Внутримышечно однократно был введен преднизолон, что привело к кратковременному улучшению состояния ребенка (на 3 часа). Однако на 6 сутки лихорадки на слизистой полости рта появились множественные афты. Был назначен преднизолон перорально в начальной дозе 25 мг/сут. с хорошим клиническим эффектом - приступ заболевания прекратился и не возникал в течение 2-х мес. В этот период медикаментозного лечения мальчик не получал. В анализах крови в этот период отмечалась анемия (Hb 102 г/л), «левый сдвиг» до 15 п/я нейтрофилов, СОЭ- 31 мм/час. В анализах мочи - протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Следующий приступ был «смазанным», завуалированным приемом ГК. Температура повышалась до 38°, в полости рта вновь определялись единичные афты. Через 1 мес. на фоне снижения дозы преднизолона вновь возник развернутый приступ, представленный фебрильной лихорадкой (до 39°), увеличением шейных л/узлов, появившимся на первые сутки рецидива распространенным афтозным стоматитом,

фарингитом. Вся вышеуказанная симптоматика была полностью купирована повышением дозы преднизолона до 25 мг/сут.

Ребенок за время болезни неоднократно был консультирован в различных лечебных учреждениях, где в круг дифференцируемых состояний включалась болезнь Бехчета, семейная средиземноморская лихорадка, гиперглобулинемия D. Проводились специальные исследования (генетические, иммунологические), позволившие исключить вышеперечисленную патологию. Обсуждался Marshall's синдром, однако диагноз окончательно верифицирован не был.

В июне 2004 г. был консультирован в детской клинике Института ревматологии РАМН (через 1неделю после последнего приступа).

При осмотре: ребенок 2-х лет, активный. Состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые. Зев - легкая гиперемия дужек, гипертрофия небных миндалин. Слизистые полости рта чистые, афт нет. Пальпируются единичные, безболезненные, подвижные, не спаянные с окружающими тканями и кожей передне-, заднешейные и тонзиллярные лимфоузлы I-II степени. Остальные группы - без особенностей. В легких пуэрильное дыхание. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. На верхушке и в 5 точке короткий, не связанный с I тоном систолический шум (функциональный). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Суставы без видимых изменений, активные и пассивные движения в полном объеме, безболезненные. Нерезко выраженные признаки гипермобильности суставов, укладывающиеся в рамки физиологических. В анализах крови и мочи патологии не выявлено.

На момент осмотра получал преднизолон в дозе 12,5 мг/сут. в течение 5 дней.

Обобщение данных анамнеза, истории развития настоящего заболевания, его эволюции, неоднократно имевшего место ранее клинического симптомокомплекса (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит), отсутствие клинических проявлений заболевания на момент осмотра, с учетом результатов комплексного обследования, проведенного на предыдущих этапах наблюдения, и исключения основных заболеваний, сопровождающихся периодической лихорадкой, дало нам основание считать наиболее вероятным, диагноз синдрома PFAPA или синдрома Маршалла.

Рекомендовано продолжить прием ГК с постепенным снижением дозы и полной отменой препарата и повторным назначением препарата в первый день нового приступа.

С целью возможного предотвращения приступов рекомендован прием плаквенила в дозе 70 мг/сут.

Ребенок был осмотрен повторно через 6 мес. в возрасте 2,5 лет. В течение прошедшего времени приступы лихорадки повторялись, однако интервалы между ними удлинились до 1,5-2 х мес. После приема 25 мг/сут. преднизолона в первый день приступа лихорадочный синдром обычно сразу купировался, после чего доза ГК снижалась до полной отмены. Другая клиническая симптоматика оказывалась стертой. В межприступный период никаких болезненных проявлений ребенок не имел. При повторном осмотре в Институте еще через 6 мес. симптомы болезни полностью отсутствовали. Мальчик практически здоров.

Ребенку оставлен диагноз PFAPA или синдром Маршалла. Наблюдение продолжается.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson J.S., Givner L.B., Thompson J.N. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediat. Infect. Dis.J.*, 1989,8,119-120.
2. Arav-Boger R., Spire Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv. Pediatr.* 1997,44, 389-428.
3. Berlucchi M., Meini A., Plebani A. et al. Update on treatment of PFAPA-syndrome: report of five cases with review of the literature. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2003, 112, 365-369.
4. Berlucchi M., Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet. Encyclopedia.* January 2004
5. Chajek T., Fainaru M. Behcet's disease: report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine*, 1975, 54, 179-196.
6. Condemi J.J. The autoimmune diseases. *JAMA*, 1987, 258, 2920-2929.

7. 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.
8. Dode C., Cuisset L., Delpech M. et al TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. J. Nephrol., 2003, 16, 435-437.
9. Ehrenfeld E.N., Eliakim M., Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic disease): a report of fifty-five cases. Am. J. Med., 1961, 31, 107-123.
10. Feder H.M. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr. Infect. Dis. J. 1989, 8, 186-187.
11. Feder H.M. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr. Infect. Dis. J., 1992, 11, 318-321.
12. Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr. Opin. Pediatr., 2000, 12, 253-256.
13. Galanakis E., Papadakis C.E., Giannoussi E., et al PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch. Dis. Child, 2002, 86, 434-435.
14. Gedalia A., Adar A., Gorodicher R. Familial Mediterranean fever in children. J. Rheumatol. (suppl.), 1992, 35, 1-9.
15. Ghate J.V., Jorizzo J.L. Behcet's disease and complex aphthosis. J. Am. Acad. Dermatol., 1999, 40, 1-20.
16. Grose C., Schnetzer R., Ferrante A., Vladutiu A.O. Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Pediatr. Infect. Dis. J., 1996, 15, 72-77.
17. Jorizzo J.L., Sams W.M., Jegasothy B.V., Olansky J. Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous candidiasis as a model. Ann Intern. Med., 1980, 92, 192-195.
18. Lee W.I., Yang M.H., Lee K.F., et al. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). Clin. Rheumatol., 1999, 18, 207-213.
19. Lekstom-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.
20. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J. et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J. Pediatr., 1987, 110, 43-46.
21. Marshall G.S., Edwards K.M. PFAPA syndrome [letter]. Pediatr. Infect. Dis. J., 1989, 8, 658-659.
22. Padeh S., Brezniak N., Zemer D. et al. Z. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J. Pediatr., 1999, 135, 98-101.
23. Raimann H.A. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA, 1948, 136, 239-244.
24. Raimann H.A., de Berardinis C.T. Periodic (cyclic) neutropenia, an entity. Blood, 1949, 4, 1109-1116.
25. Reeves W.G., Mitchell J.R.A. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. Lancet, 1984, 1, 1463-1464.
26. Thomas K.T., Feder H.M., Lawton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children. J. Pediatr., 1999, 135, 15-21.
27. Van der Meer J.W.M., Vossen J.M., Radl J., van Nieuwkoop J.A. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. Lancet, 1984, 1, 1087-1090.
28. Williamson L.M., Hull D., Mehta R. et al. Familial hibernian fever. Quart. J. Med., 1982, 51, 469-480.

*Abstract*

*N.N. Kuzmina, G.R. Movsisyan*

**PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) or Marshall's syndrome in children**

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) or Marshall's syndrome is one of the rare periodic fever conditions appearing in children. Its cause is unknown. This syndrome may continue for several years. During interictal period the child is quite well, grows and develops normally. The disease should be differentiated from Behcet's disease, cyclic neutropenia, familial Mediterranean fever, familial Ireland fever, hyperimmunoglobulinemia D syndrome, systemic juvenile idiopathic arthritis, chronic tonsillitis, some infectious diseases. Many drugs are used for the treatment of PFAPA syndrome: antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chloroquin, antiviral drugs, glucocorticoids, cimetidin. Tonsillectomy is used quite often. Analysis of the literature data shows that best results may be achieved with tonsillectomy (sometimes in combination with adenotomy). PFAPA in a child of 2 years age diagnosed for the first time in Russian pediatric rheumatology is described.

**Key words:** *Marshall's syndrome, PFAPA, periodic fever, tonsillitis, tonsillectomy, rare diseases in children*