

# СИНДРОМ МАРШАЛЛА АБО РҒАРА СИНДРОМ: ОГЛЯД

## Progress

В останні 20 років описано нову категорію імуно-опосередкованих захворювань – аутозапальні синдроми. Ці захворювання визначаються як епізоди запалення, часто мультисистемні, які не спровоковані (або спровоковані незначною подією) і пов'язані в першу чергу з вродженими порушеннями імунної системи. Багато синдромів успадковуються моногенно. На відміну від аутоімунних захворювань, існує відносний дефіцит як аутоантитіл, так і аутоактивних Т-лімфоцитів. Запальна реакція зазвичай опосередковується прозапальними цитокінами, особливо інтерлейкіном (IL)-1, що секретується гранулоцитами та моноцитами. Ці синдроми часто класифікують за основним механізмом імунної дисфункції.

У пацієнтів з рецидивуючими лихоманкою та підвищеними гострофазовими показниками, що не пояснюються інфекціями та / або коли епізоди супроводжуються стереотипними епізодичними симптомами з боку різних систем організму, слід підозрювати аутозапальні захворювання. Сімейний анамнез при цьому часто обтяжений.

Справжня поширеність та етіологія залишаються невідомими, хоча одне скандинавське дослідження оцінило захворюваність 2,3 на 10000 дітей. Перші симптоми проявляються у дошкільному віці періодичними епізодами сильної лихоманки тривалістю від 3 до 7 днів, які з'являються кожні 2-8 тижнів. РҒАРА зазвичай проходить через декілька років. Однак епізоди впливають на якість життя як дітей, які захворіли, так і їхніх сімей.

### **Синдром РҒАРА в контексті лихоманки неясної етіології у дітей**

Лихоманка - це ендогенне підвищення температури тіла. Класичні статті, що стосуються лихоманки невідомого походження у дітей, для визначення "лихоманки" вважають наявність температури в

межах від 38,1° С до 38,9° С. Найбільш точні вимірювання отримують за допомогою електронних термометрів на основі рідини в склі або термісторів, які безпосередньо контактують з пацієнтом. Від народження до 3 років прилад зазвичай розміщують у прямій кишці; у віці  $\geq 5$  років – у під'язиковому просторі. У віці від 3 до 5 років розміщення в пахвовій западині є більш доцільним, і додавання 0,6°С до показань може бути використане для наближення до температури ядра.

Недиференційована лихоманка виникає, коли підвищення температури є основною скаргою і не супроводжується клінічними особливостями, які свідчать про етіологію. Недиференційовану лихоманку у раніше здорових дітей можна класифікувати наступним чином: (1) тривалі - триває довше, ніж очікувалося при звичайній хворобі, (2) переривчасті — непередбачувані, тривають протягом днів-тижнів і трапляються частіше, ніж очікувалося у здорової дитини, або (3) періодичні - стереотипні епізоди тривалістю протягом декількох днів, що повторюються з дуже точною періодичністю. Хоча у пацієнтів із тривалою лихоманкою можуть виникнути інфекційні, запальні, неопластичні та різноманітні стани, у більшості людей, які скеровуються до інфекціоністів, ніколи не встановлюється конкретний діагноз. Це може бути пов'язано з тим, що багато діагноз встановлюються на первинній ланці, а направлення на вищі рівні відбувається лише після використання доступних можливостей діагностики. При оцінці дитини, яка добре виглядає, з тривалою лихоманкою, частота хвороби повинна диктувати темп оцінювання. Кроки включають ретельний збір скарг, схему лихоманки, фізикальні дані та діагностичні дослідження; проведення базових скринінг-тестів (наприклад, загальний аналіз крові, мазок периферичної крові, біохімічний аналіз, швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок, аналіз сечі, рентгенограма грудної клітки); ведення пацієнтом щоденника лихоманки за допомогою точного термометра; і щотижневий огляд у лікаря для проведення серійних обстежень та лабораторних досліджень. Цей підхід триває допоки не буде встановлено діагноз або лихоманка не зникне.

На сьогодні найпоширенішою причиною періодичної лихоманки є послідовні вірусні захворювання. Деякі діти можуть хворіти від 1 разу на місяць, що викликає занепокоєння, оскільки наявний важкий основний стан. Проте заспокоїтись можна, якщо при опитуванні можна розділити хвороби на різні клініко-патологічні одиниці - наприклад, якщо 1 хвороба включала біль у горлі, наступний епізод - легкий кашель та інший - діарею, то це ймовірно непов'язані неускладнені інфекції. При більш важких або незвичайних захворюваннях необхідно негайно розглянути питання щодо оцінки імунodefіциту. Моногенні аутозапальні захворювання рідкісні, але їх слід враховувати, якщо є обтяжений сімейний анамнез або характерні клінічні особливості.

Характерною особливістю періодичної лихоманки є повторне виникнення симптомів через рівні проміжки часу. При циклічній нейтропенії періодичність становить надзвичайно послідовну 21 добу. Епізодам хвороби передують зниження кількості нейтрофілів, що супроводжуються нездужанням, виразками у роті, гінгівітом, періодонтитом та бактеріальними інфекціями. До моменту звернення до лікаря кількість нейтрофілів може відновитись. Синдром викликаний мутаціями гена нейтрофільної еластази, але механізм, за допомогою якого точно можна відслідковувати цикли нейтрофілів, невідомий.

PFAPA - єдиний істинний синдром періодичної лихоманки у дітей. Хоча діагностичні критерії відрізняються (Таблиця I) і не існує єдиного визначення дослідження, пацієнтів із класичним PFAPA не важко розпізнати. Вони, як правило, молодого віку і протягом тривалого часу (місяці-роки) спостерігаються лікарями первинної медичної допомоги, їм встановлюють серійні діагнози вірусних захворювань, а результати їхніх діагностичних тестів – негативні. Батьки говорять про те, що кожен епізод однаковий, від продромального періоду до різкого початку високої температури та раптового припинення лихоманки через 3 або 4 дні. Існує чітка відсутність інших симптомів, таких як кашель, блювання та діарея, і жоден інший член сім'ї не хворіє при цьому. Афтозний стоматит, фарингіт та / або (шийний) лімфаденіт, якщо вони є, підтверджують діагноз, а відсутність усіх трьох симптомів ставить

його під сумнів. Гострофазові показники під час епізодів підвищені і нормальні між епізодами; якщо вводиться кортикостероїд - навіть разова доза 1 мг / кг преднізолону - епізод різко зникає за кілька годин. У дитини зазвичай немає висипань, суглобових чи інших симптомів, які вказували б на альтернативний діагноз, і хоча сімейний анамнез спадкових періодичних синдромів лихоманки необтяжений, самі батьки, можливо, мали періодичні лихоманки або видаляли мигдалики в дитинстві чи молодості. Епізоди відбуваються безпричинно і настільки передбачувані, що сім'я може спланувати наступний. Дитина почувається добре в період між епізодами.

Велика увага зосереджена на ролі мигдаликів у патогенезі, що підтверджується тим, що з їх видаленням пов'язане закінчення епізодів; цей висновок викликає питання, чи насправді PFAPA - це те, що раніше називали «рецидивуючим тонзилітом». Той, хто мав пацієнтів із PFAPA, помічає відмінності, головним з яких є те, що рецидивуючий тонзиліт «не дотримується» календаря.

## **II-1 в патогенезі PFAPA**

У цьому розділі розглядається запропонований механізм PFAPA, заснований на системно-біологічному підході.

У 1999 р., через 10 років після опису PFAPA, Сара Лонг написала, що PFAPA «ходить, як дисрегуляція цитокінів, і говорить як інфекція». Поява PFAPA у дітей раннього віку та явне виліковування після тонзилектомії свідчить про інфекційну етіологію; навпаки, чутливість до кортикостероїдів говорить про порушення імунної системи. Крім того, регулярність та стереотипність фебрильних нападів PFAPA свідчить про порушення імунної дисрегуляції як потенційного механізму цього аутозапального розладу.

Регуляція генів, що пов'язані з комплементом та асоційованими інтерфероном, та зниження рівня регуляції транскриптів асоційованих з Т-лімфоцитами пацієнтів із PFAPA під час спалаху значно відрізнялися від знахідок у пацієнтів із спадковими аутозапальними станами, здорових контрольних груп дітей та

парних пацієнтів із зразками PFAPA під час інтермедії оздоровчого стану; IL-1 $\beta$  асоційовані гени також були нерегульованими. Підвищена експресія IL-1 $\beta$  у пацієнтів з PFAPA під час спалахів була підтверджена у більшій групі пацієнтів з PFAPA, використовуючи вимірювання рівня стенограми РНК у цільній крові за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі у порівнянні з пацієнтами з PFAPA без спалаху, здорового контролю та пацієнти із спадковими періодичними синдромами лихоманки під час спалахів. Випробування інгібування лікарськими засобами IL-1 у 5 пацієнтів із PFAPA були пов'язані зі зниженням температури, хемокіни, цитокіни, С-реактивний білок та лейкоцити периферичної крові.

Роль IL-1 у PFAPA додатково досліджували Kolly та ін., які показали підвищення в периферичній крові прозапальних IP-10, IL-6 та каспази-1, що активує IL-1 $\beta$  та IL-18. Коли очищені моноцити з мононуклеарних клітин периферичної крові були стимульовані ліпополісахаридами, було виявлено підвищення рівнів антагоністи рецепторів IL-1 $\beta$  та IL-1 під час спалахів PFAPA порівняно з безсимптомними інтервалами та здоровим контролем.

Крім того, у 25% із 57 пацієнтів з PFAPA були варіанти спадкових генів аутозапалення, 12 з них - у NLRP3; вони мали переважно невизначене значення. Цікаво, що пацієнти з PFAPA в цій когорті мали більш високу частоту варіантів, ніж описано в широкій популяції, що спричиняє роль запальної форми при PFAPA. Було припущено, що PFAPA може бути фенотипом захворювання, пов'язаного з NLRP3, або явного синдрому Перко та ін.

Хоча запальний профіль у сироватці крові під час нападів PFAPA вивчений, залишається загадкою, чому фарингіт є частою ознакою епізодів. В одному дослідженні мікробіота мигдаликів, видалених у пацієнтів з PFAPA, суттєво відрізнялася від контрольних, що передбачає можливу роль мікробіоти мигдаликів у провокації запалення при PFAPA.

Підсумовуючи це, у чітко визначеній генетично негативній популяції PFAPA профілактика експресії генів відрізняла спалахи PFAPA від вихідної лінії, від експресії у здорових контрольних групах, а також у

відомих спадкових періодичних синдромів лихоманки. Ці висновки означають, що PFAPA є чіткою нозологічною одиницею. Збільшення IL-1 під час спалахів PFAPA, продемонстроване в двох різних дослідженнях, свідчить про передбачувану роль у фебрильних атаках PFAPA, а також про можливий варіант лікування шляхом інгібування IL-1.

## Терапія та тривале спостереження дітей з діагнозом PFAPA

Оскільки біологічного або генетичного маркера для PFAPA не існує, часто зустрічається помилкова діагностика.

**Таблиця I.** Діагностичні критерії PFAPA синдрому

Критерій	Marshall et al, 1989	Thomas et al, 1999	Garavello et al, 2009	Feder and Salazar, 2010
Початок у віці <5 років	✓	✓	✓	
Характеристика лихоманки	Раптовий початок	Не специфічна	Раптовий початок	>38.9°C
Частота епізодів	Регулярні	Регулярні	Регулярні	≥6 кожні 2-8 тижнів
Тривалість епізодів	~5 днів		~5 днів	≤10 днів
Конституційні симптоми	✓	✓	✓	
Клінічні знахідки (≥1 з наступних:)				

Афтозний стоматит	✓	✓	✓	✓
Фарингіт	✓	✓	✓	✓
Шийний лімфаденіт		✓	✓	✓
Показники гострої фази	✓			
Безсимптомні інтервали	✓	✓	✓	✓
Виключення інфекції верхніх дихальних шляхів	✓	✓	✓	
Виключення циклічної нейтропенії	✓	✓	✓	✓
Виключення інших станів	✓		✓	✓
Доброякісний тривалий перебіг	✓			
Відповідь на кортикостероїди			✓	
Нормальний ріст та розвиток	✓	✓	✓	

## **Вік початку захворювання**

Кілька опублікованих критеріїв PFAPA вимагають, щоб вік встановлення діагнозу становив <5 років. Проте є пацієнти, у яких перші симптоми з'являлись у віці > 18 років. Також є ряд дорослих з PFAPA, у яких вік коливався від 18 до 56 років, хоча клінічна картина ідентична дитячому синдрому PFAPA. Враховуючи це, використання молодого віку як критерію діагностики може пропустити випадки.

## **PFAPA і сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ)**

Серед аутозапальних захворювань на сьогоднішній день найбільш поширеним є PFAPA. У країнах навколо Середземноморського басейну однаково поширена сімейна середземноморська лихоманка. Незважаючи на те, що клінічні прояви ССЛ суттєво відрізняються від показника PFAPA, все-таки існує плутанина навколо двох патологій. Кілька результатів допомагають диференціювати ці 2 захворювання, включаючи те, що (1) ССЛ не є періодичним захворюванням, яке характеризується абсолютно випадковими епізодами, на відміну від PFAPA, коли епізоди виникають у регулярно; (2) біль у животі є частою скаргою при PFAPA, але ніколи досягає такого важкого характеру перитоніту як при ССЛ, (3), хоча афти є поширеними при обох синдромах, істинний фарингіт, що супроводжується шийною лімфаденопатією, не спостерігається при ССЛ, (4) напади ССЛ не реагують на одну дозу глюкокортикоїдів, (5) профілактичне лікування колхіцином зазвичай запобігає епізодам лихоманки при ССЛ, але, як правило, не при PFAPA, а (6) артрит, плеврит та бешихоподібна еритема спостерігаються лише при ССЛ.

## **Реакція на глюкокортикоїди**

Існує розбіжність щодо того, чи слід включати відповідь на лікування до діагностичних критеріїв захворювання. Найбільш унікальною особливістю PFAPA є те, що разова доза глюкокортикоїду усуває напад протягом декількох годин. Про це явище не повідомлялося постійно при інших аутозапальних захворюваннях або інших



формах фарингіту / тонзиліту. Тому даний критерій є ефективним для відмежування епізодів PFAPA від інших станів, і їх слід враховувати у запропонованих діагностичних схемах.

### **Ексудативний тонзиліт**

Лихоманка та фарингіт надзвичайно часто зустрічаються у дітей раннього віку, і часто важко розмежовувати інтеркурентні вірусні інфекції та епізоди PFAPA. Однак щомісячні епізоди протягом декількох років ніколи не пов'язані з інфекціями. У багатьох випадках ексудати з'являються лише наприкінці епізоду, навіть пізніше останнього дня лихоманки. У сумнівних випадках пацієнта слід оглядати щодня протягом епізоду.

Багато лікарів проводять культуральне дослідження мазку із зіву для цих пацієнтів, відкладаючи прийом глюкокортикоїдів та / або призначаючи антибіотики. Носії стрептококів порівняно часто зустрічаються у популяціях шкільного віку, що становлять 10-15% дітей у більшості досліджень.

### **Відсутність реакції на глюкокортикоїди**

Відсутність реакції на глюкокортикоїди може бути пов'язана із неадекватним дозуванням. Рекомендована повна доза становить 2 мг / кг преднізолону або 0,3 мг / кг бетаметазону. Багато пацієнтів можуть відповісти на меншу дозу, і коли лікування буде успішним, дозу можна зменшити до мінімальної, необхідної для контролю епізодів. Часто лихоманка повертається частіше (в цілому 1 тиждень один від одного), незважаючи на максимальну дозу глюкокортикоїдів. Рутинне використання кортикостероїдів для припинення епізодів PFAPA не схвалюється всіма фахівцями через стурбованість побічними ефектами, пов'язаними з частим використанням.

Дослідження говорять наступне: (1) Лихоманка повторюється на наступний день - це не епізод PFAPA, (2) лихоманка повторюється протягом 2-4 днів - доза кортикостероїдів занадто мала, і (3) напад

повторюється > 1 тижня як новий епізод, доза кортикостероїдів не мала значення.

### **Диференціювання з синдромом гіперімуноглобулінемії / дефіцитом мевалонату кінази**

Синдром гіперімуноглобулінемії – це великий імітатор PFAPA. Повідомляється, що фарингіт, афтозні виразки та лімфаденопатія виникають під час нападів і можуть бути помітними ознаками. Синдром гіперімуноглобулінемії - це спектр захворювань, який може варіюватися від легких симптомів до важких. Деякі люди мають різкий початок лихоманки, що супроводжується втомою, ознобом, болем у животі, лімфаденопатією та тонзилітом. Однак у пацієнтів із синдромом гіперімуноглобулінемії часто виникають артрит або артралгія, висип, нудота, діарея, блювання або гепатоспленомегалія, які не спостерігаються при PFAPA.

### **Критерії виключення для PFAPA**

Щоб уникнути різноманітних неправильних діагнозів, наявність будь-якої з перелічених нижче ознак повинна виключати діагноз PFAPA: нейтропенія; кашель, нежить; сильний біль у животі; значна діарея; висип, артрит або неврологічні відхилення; підвищені гострофазові показники між нападами; і переривчасті епізоди, а не справжні періодичні розлади.

У літературі існує суперечка, чи є потреба у нових діагностичних критеріях для PFAPA. Тому наступні вказівки можуть бути корисними у діагностиці: (1) Початок PFAPA можливий у будь-якому віці; (2) Уважно оцініть ексудативний тонзиліт; (3) Не проводити тестування на мутації MEFV за відсутності клінічної підозри на ССА; (4) Оцінюйте біль в животі; (5) Перевірити адекватність дози глюкокортикоїдів; (6) Врешті, оцініть гострофазові показники між нападами.

## Підходи до лікування

У консенсусних планах лікування, опублікованих дитячим альянсом з дослідження артриту та ревматології (CARRA) у квітні 2020 року, на основі огляду літератури та опитування було визначено чотири стратегії лікування.

Сучасне лікування PFAPA включає кортикостероїди, що вводяться на початку епізоду, щоденний циметидин або колхіцин та тонзилектомію. Однак не існує стандартів ведення за PFAPA через відсутність клінічних випробувань.

### Оберть 1 з 4 стратегій

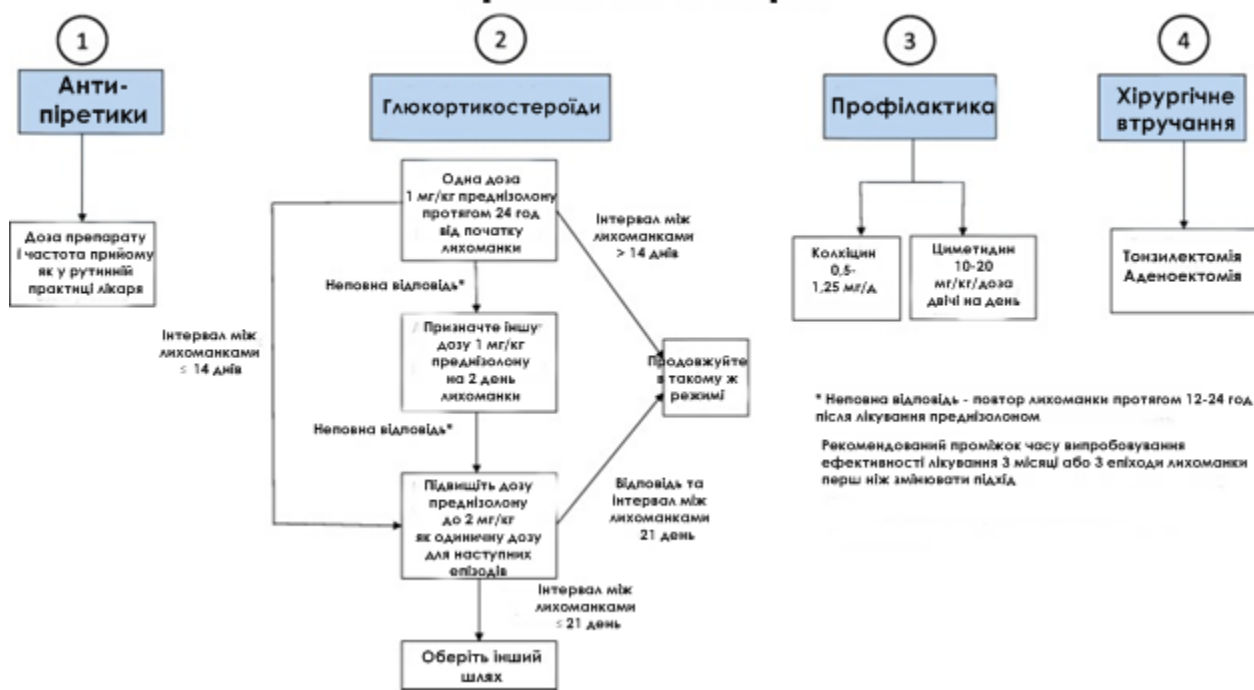


Рис.1 Консенсус-плани лікування PFAPA

На основі огляду літератури, опитування та обговорення було визначено чотири стратегії лікування:

- 1) антипіретики під час епізодів;
- 2) абортівне лікування кортикостероїдами;
- 3) профілактика колхіцином або циметидином;
- 4) хірургічне лікування тонзилектомією (рис. 1).

Представлені чотири групи лікування є найбільш вивченими в літературі і найчастіше використовуються лікарями. В одному з опитувань було встановлено, що кортикостероїди оцінюються як "ефективні" або "дуже ефективні" на 95%, тонзилектомія - на 68%, антипіректики - на 29%, а циметидин або колхіцин - на 19%. Однак є деякі ретроспективні звіти, які дозволяють припустити, що циметидин та колхіцин можуть запобігати спалаху PFAPA приблизно у 50% дітей.

Хоча антипіректики спочатку вважалися контрольним підходом до лікування, вони можуть бути ефективними у деяких дітей і є розумним варіантом, особливо для батьків, які неохоче приймають ліки щоденно, стурбовані побічними ефектами стероїдів або ризиком проведення тонзилектомії. Ця стратегія застосовувалася до виявлення ефективних методів abortивного / профілактичного лікування, і не було зафіксовано жодних наслідків у цих пацієнтів.

Схема кортикостероїдів починається із запропонованої дози 1 мг / кг (максимум 60 мг) або 2 мг / кг (максимум 60 мг) у випадках неадекватної реакції або скороченого інтервалу ( $\leq 14$  днів) між епізодами. Дозу визначали за даними опитування, яке показало, що 64% лікарів застосовували 1 мг / кг преднізолону (або преднізолону), а 29% - 2 мг / кг.

У літературі є обмежене свідчення щодо ефективності циметидину та колхіцину з метою профілактики. Хоча інші препарати були кандидатами на профілактику (наприклад, монтелукаст), включалися лише публікації у рецензованих журналах. Профілактика може бути обрана лікарем як перший вибір або після відмови іншого методу.

Було кілька невеликих досліджень, що повідомляють про співвідношення недостатності / дефіциту вітаміну D та PFAPA та того, що виявило користь від прийому вітамінів. Однак ці попередні докази не вважалися достатніми, щоб запропонувати вітамін D в якості профілактичної терапії ПФАПА.

Повідомлялося, що тонзилектомія запобігає рецидивам, і хоча може бути ефективною для пацієнтів з PFAPA, але існує ризик. Хоча два невеликі рандомізовані контрольовані дослідження

припускали, що пацієнти з PFAPA мають меншу температуру та менш важкі епізоди після тонзилектомії порівняно з тими, хто не мав хірургічного втручання, Кокранівський огляд зробив висновок, що ці дані - середньої якості (маючи на увазі, що далі дослідження, ймовірно, матиме важливий вплив на впевненість в оцінці ефекту) через невелику кількість пацієнтів у ході досліджень та занепокоєння щодо узагальнення результатів. Більше того, кількість пацієнтів, випадково визначених для хірургічного втручання, була занадто малою для виявлення потенційно важливих ускладнень. В даний час немає даних про ефективність тонзилектомії при PFAPA.

Докази пригнічення IL-1, хоча і багатообіцяючі, були анекдотичними або ґрунтувалися на невеликих серіях випадків та неконтрольованих випробувань, тому не включалися як терапевтичний варіант. Для застосування цього лікування потрібно ретельно зважити ризики, враховуючи відносно доброякісний та самообмежуючий характер PFAPA.

Поточні терапевтичні дослідження при ПФАПА обмежені невеликою, неоднорідною популяцією пацієнтів, змінними діагностичними критеріями, ретроспективним збором даних та аналізом лікування, які не включали групи порівняння між терапевтичними можливостями.

## **Висновки**

PFAPA продовжує залишатися загадкою. Майбутні напрямки розуміння патогенезу PFAPA включають оцінку ефективності пригнічення IL-1, перевірку біомаркерів, дослідження запальної архітектури лімфоїдної тканини (включаючи мікробіом), а також спосіб модуляції варіантів спадкових періодичних синдромів лихоманки. Найбільш оптимальним підходом до лікування PFAPA залишається застосування глюкокортикостероїдів.

Джерела: <https://bit.ly/36OfM9q>

<https://bit.ly/3gDnt6L>

Автор: Оксана Казмірчук