

БЕЛАВИНА ПОЛИНА ИВАНОВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА И РОЛЬ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ В
ЛЕЧЕНИИ РФАРА-СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

14.01.03 — болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального Медико-биологического агентства России».

Научный руководитель:

Юнусов Аднан Султанович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по детству Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации.

Научный консультант:

Быкова Валентина Павловна - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологической анатомии ЛОР-органов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России»

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.059.01 ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук Коробкин Артем Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Достижения современной клинической и фундаментальной иммунологии значительно расширили список периодических синдромов, аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Ряд из них связан с преимущественным поражением ЛОР-органов, что диктует необходимость научного поиска не только иммунологами, но и оториноларингологами. Одним из таких заболеваний является синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита, шейного лимфаденита (PFAPA-синдром, синдром Маршалла), впервые описанный G.S.Marshall в 1987 г. у 12 пациентов. Вплоть до недавнего времени в литературе было описано не более 300 случаев этого заболевания, однако возросший интерес к данной патологии обусловил резкий рост выявляемости синдрома и числа научных исследований. Несмотря на то, что PFAPA-синдром является одной из наиболее распространенных и «узнаваемых» форм периодической лихорадки в педиатрической практике, его этиология и патогенез во многом остаются неизвестными. В отличие от множества иных периодических аутовоспалительных синдромов, не найдены генетические механизмы развития данного синдрома. Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность (от 56 до 100%) тонзиллэктомии как средства полного купирования всех симптомов, что косвенно указывает на, вероятно, ключевую роль небных миндалин в клиническом проявлении этого заболевания и в патогенезе. Однако, данный факт остается лишь гипотезой, т.к. высокоспецифичных изменений в ткани миндалин до сих пор выявлено не было. Располагая данными о важной роли провоспалительных цитокинов (IFN-гамма, TNF-альфа, IL-1), не выявлен морфологический тканевой или органный субстрат болезни.

Кроме того, с клинической и юридической точек зрения крайне неоднозначными остаются показания к тонзиллэктомии. Данным о высокой

эффективности хирургического лечения противопоставляется важный критерий PFAPA-синдрома – склонность к саморазрешению без какого-либо негативного воздействия на рост и развитие ребенка, эффективность кортикостероидной терапии у этих пациентов. Кроме того, бесспорно значимым аргументом противников выполнения тонзиллэктомии при PFAPA-синдроме является вероятность хирургических осложнений.

Основной линией консервативного лечения является системная глюкокортикостероидная терапия: единичная доза преднизолона (1- 2 мг/кг) или бетаметазона (0,1-0,2 мг/кг), назначаемая перорально в начале фебрильного приступа, может купировать его в течение нескольких часов. Данные из реестра EUROFEVER подтверждают широкое использование глюкокортикоидов у пациентов с синдромом PFAPA, причем у пациентов, получавших это лечение во время фебрильного приступа, оно было эффективным в 90% случаев.

Тем не менее, сроки самостоятельного выздоровления не подлежат прогнозированию. В исследовании, проведенном Forsvoll et al., средние сроки спонтанного разрешения заболевания составили 18,7 месяца (диапазон 7,2 - 75,7 месяцев). Интересно отметить, что у восьми детей (18,9%) отмечен рецидив заболевания после безприступного периода от 6 до 20 месяцев. Этот факт, а также регулярные (каждые 3-8 недель) обострения, требующие системного применения глюкокортикостероидов, профиль безопасности которых также невысок в связи с известными побочными эффектами (прежде всего, гастроинтестинальными), в значительной мере снижают качество жизни ребенка и его родителей. Тем не менее, отсутствие достаточного числа качественных исследований не позволяют на данный момент говорить о тонзиллэктомии как о первой линии лечения PFAPA-синдрома. К настоящему времени существуют лишь две работы на данную тему, имеющих II уровень доказательности. Среди доступных рекомендательных документов по тонзиллэктомии, последняя упоминается как

«индивидуальная» опция при лечении PFAPA-синдрома лишь в США и Франции.

Все это диктует необходимость продолжения поиска как причины заболевания, так и обоснования четкой лечебной тактики.

Цель исследования – обоснование целесообразности хирургической тактики при лечении пациентов с PFAPA-синдромом.

Задачи исследования:

1. Представить общую характеристику пациентов, страдающих PFAPA-синдромом, на основании изучения анамнеза, жалоб, клинического течения и особенностей реагирования на медикаментозное лечение.
2. Оценить показатели качества жизни пациентов до и после тонзиллэктомии, а также эффективность тонзиллэктомии в анамнезе при PFAPA-синдроме.
3. Оценить интра- и послеоперационные риски в сравнении с аналогичным хирургическим лечением при хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин III степени (степень интраоперационной кровопотери, частота ранних послеоперационных осложнений).
4. Сравнить эффективность тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии в отношении купирования PFAPA-синдрома.
5. Провести патоморфологическую оценку состояния удаленных небных миндалин детей с PFAPA-синдромом в сравнении с гипертрофией небных миндалин и хроническим тонзиллитом.
6. Провести иммуногистохимическую оценку состояния удаленных небных миндалин детей с PFAPA-синдромом в сравнении с гипертрофией небных миндалин и хроническим тонзиллитом.

Научная новизна исследования

- Впервые достоверно установлено улучшение показателей качества жизни пациентов с PFAPA-синдромом и их семей после тонзиллэктомии в сроки через 6 и 12 месяцев.
- Впервые доказана безопасность тонзиллэктомии при PFAPA-синдроме, в сравнении с хирургическим вмешательством при хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин.
- Впервые представлена клинико-морфологическая характеристика PFAPA-синдрома у детей в сравнении с хроническим декомпенсированным тонзиллитом с высокими показателями АСЛ-О и гипертрофией небных миндалин и показана связь PFAPA-синдрома с хроническим тонзиллитом.
- С помощью иммуногистохимического метода впервые проведена морфофункциональная оценка врожденного и адаптивного иммунитета, выявлены патологические изменения вторичных фолликулов в виде дезорганизации дендритной сети герминативных центров, сопровождающихся нарушением Т-зависимой пролиферации В-клеток (описана иммуногистохимическая картина небных миндалин у детей с PFAPA-синдромом).

Научно-практическая значимость работы

Изучены иммуногистохимические характеристики PFAPA-синдрома в сравнении с хроническим тонзиллитом и гипертрофией небных миндалин. Обоснование тонзиллэктомии у детей с PFAPA-синдромом и определение минимальных сроков катамнестического наблюдения после хирургического лечения PFAPA-синдрома в достижении стойкой ремиссии/выздоровления при PFAPA-синдроме

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективно-сравнительного нерандомизированного исследования. Помимо стандартных методов исследования (сбор анамнеза, клинико-лабораторное обследование, статистические методы обработки данных и пр.), мы использовали следующие подходы:

- оценка (в баллах) качества жизни пациентов с PFAPA-синдромом и их семей до и в сроки через 6 и 12 месяцев после операции с использованием модифицированного нами в соответствии с задачами исследования опросника M.S. Benninger (1997);
- продленное катамнестическое наблюдение пациентов основной группы в сроки до 4 лет после операции;
- определение объема (массы) интраоперационной кровопотери стандартизированным гравиметрическим методом во всех группах пациентов;
- оценка течения раннего послеоперационного периода с анализом динамики температурной кривой и балльной оценки реактивных фарингоскопических изменений во всех группах пациентов;
- стандартное патогистологическое исследование операционного материала (небных миндалин) всем пациентам из всех групп;
- иммуногистохимическое (ИГХ) исследование операционного материала (небных миндалин) у выборочного числа пациентов всех групп во всех возрастных подгруппах с использованием маркеров В-лимфоцитов (CD79а, CD20, CD19), пролиферации и апоптоза (Bcl-2, P53, Ki-67), моноцитарно-макрофагального ряда (CD21, CD68), дифференцировочных маркеров Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), а также цитокератинов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа. По паспорту специальности «Болезни уха, горла и носа» (оториноларингология, ЛОР) – область науки, занимающаяся методами профилактики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа (воспалительные процессы, травмы, инородные тела, врожденные пороки развития уха, носа и его придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи и пищевода, фониатрия и сурдология, профессиональные и онкологические заболевания ЛОР-органов, заболевания вестибулярного аппарата, пластическая и реконструктивная, восстановительная хирургия ЛОР-органов, воспалительные, аллергические и септические осложнения ЛОР-заболеваний). Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики, и лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности.

Личный вклад автора

Автором обоснована цель и поставлены задачи исследования, выполнены сбор и анализ полученных результатов, проведено планирование и организация всех этапов исследования. Автор принимала участие в обследовании всех больных и выполнении хирургического вмешательства в 100%. Доля участия автора в накоплении информации, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством наблюдений (86 пациентов), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными

фактическими данными, наглядно представленными в приведённых таблицах, графиках и рисунках. С помощью современных методов обработки информации и статистического анализа проведены подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов.

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательскими программами ФГБУ НКЦО ФМБА России: «Комбинированный подход к лечению заболеваний лимфоглоточного кольца у детей на фоне приема иммуномодулирующей терапии», (шифр: «Детство-18»)

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенный метод лечения пациентов с PFAPA-синдромом внедрены в отделе детской ЛОР-патологии ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России и применяется в оториноларингологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой Департамента Здравоохранения г. Москвы».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: XVI Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2017 г.), IX научно-практической конференции «ЛОР-патология в практике врача-педиатра» (Москва, 2017), XII научно-практической конференции «ЛОР-патология в практике врача-педиатра» (Москва, 2018), Научно-практической конференции оториноларингологов Центрального федерального округа России «Современные проблемы оториноларингологии» (Рязань, 2017 г.), Всероссийском форуме с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний органов дыхания и уха» (Москва, 2016 г.), IV Всероссийском форуме с международным участием

«Междисциплинарный подход к лечению заболеваний органов головы и шеи» (Москва, 2018 г.), VМеждисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием (Москва, 2017 г.), V научно-практической конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России с международным участием (Санкт-Петербург, 2018 г.), Всероссийской научно-практической конференции оториноларингологов, сурдологов и педиатров с международным участием «Оториноларингология и педиатрия: сегодня и завтра» (Казань, 2017 г.), I Всероссийском межведомственном конгрессе с международным участием «Слух 2017» (Москва, 2017 г.), IV образовательном курсе Пленума правлений научно-практических обществ оториноларингологов и педиатров Московской области «Тонзиллярная проблема у детей» (Москва, 2019), XVII Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность» (Москва, 2019), VI Научно-практической конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), XIIIнаучно-практической конференции «ЛОР-патология в практике врача-педиатра» (Москва, 2019), заседании Ученого совета и научно – практическая конференция ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России (протокол № 6/2019 от 09.12.2019г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ (в центральной печати и сборниках научных трудов), в том числе 2 в журналах, рекомендованных ВАК, отражающих содержание исследования и достигнутые результаты.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

приложений, списка литературы. Библиография включает 131 источника, в том числе 49 отечественных и 82 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами, 37 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тонзиллэктомия повышает качество жизни пациентов и родителей/опекунов детей с PFAPA-синдромом

2. Тонзиллэктомия при PFAPA-синдроме, гипертрофии небных миндалин и хроническом тонзиллите характеризуется высоким профилем безопасности.

3. Небные миндалины при PFAPA-синдроме не имеют каких-либо морфологических признаков, свойственных исключительно данному синдрому.

4. Установленное при иммуногистохимическом исследовании нарушение архитектоники герминативных центров с дезорганизацией сети ФДК, снижение клеточности и падение пролиферативной активности В-клеток при PFAPA-синдроме, характеризуется большей выраженностью и развивается в более сжатые сроки по сравнению с группами пациентов с хроническим тонзиллитом и гипертрофией небных миндалин. Небные миндалины при PFAPA-синдроме отличаются от миндалин при хроническом тонзиллите и их гипертрофии массовым обратным развитием герминативных центров и образованием фолликулов с нарушенной гистоархитектоникой дендритной сети.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами обследовано 86 пациентов. Основную группу составляли 26 детей в возрасте от 1 до 17 лет, с установленным диагнозом PFAPA-синдром. В первую группу сравнения были включены 30 пациентов с хроническим тонзиллитом в возрасте от 6 лет 1 мес. до 17 лет 11 мес., течение заболевания у которых сопровождалось повышенным уровнем АСЛ-О. Во вторую группу сравнения вошли 30 пациентов в возрасте от 1 года 11 мес. до 11 лет 6 мес. с гипертрофией небных миндалин III степени и СОАС

Данная выборка может считаться достаточной по объему в связи с относительной редкостью этой патологии.

С целью сравнительной оценки показателей безопасности хирургического лечения (степени кровопотери, частоты интра- и послеоперационных осложнений), а также выявления возможных специфических патоморфологических и иммуногистохимических характеристик ткани небных миндалин при PFAPA-синдроме были сформированы также две группы сравнения. Первая группа сравнения включала пациентов, которым выполнялась тонзиллэктомия по «традиционным» показаниям: декомпенсированная форма хронического тонзиллита (рецидивирующий стрептококковый тонзиллит, характеризующийся стойким повышением уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О)). Вторая группа сравнения включала детей с гипертрофией небных миндалин на фоне синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), верифицированного на основании валидированного опросника и/или ночного кардиореспираторного мониторинга и/или полисомнографии.

В соответствии с задачами исследования была разработана тематическая карта обследования больного, в которую вносились данные пациента, жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, данные объективного

обследования (оториноларингологический осмотр), результаты лабораторных методов обследования.

По нашим данным дебют заболевания в основном возникал в возрасте от 1 года до 3 лет 11 мес., причем в 19% (n=5) у пациентов до 1 года. Межрецидивный интервал у большинства пациентов составлял 15-28 дней. Число эпизодов болезни до постановки диагноза PFAPA-синдром варьировало от 10 до 25 и в среднем составило 17. При этом число курсов антибактериальной терапии по поводу приступов лихорадки составило от 3 до 28 (в среднем - 15). Неоднократные курсы антибиотикотерапии, клинически были неэффективны. Для купирования лихорадки родителями использовались следующие препараты: ибупрофен, парацетамол, которые в большинстве случаев оказывались недостаточно эффективны в отношении снижения уровня лихорадки. Системные глюкокортикостероиды давали позитивный ответ на однократное введение в первые-вторые сутки приступа (преднизолон 1–2 мг/кг/сут.), позволяя его купировать, однако, не предотвращая последующих обострений, и, более того, сокращая межприступные интервалы.

Пациентам основной группы проводилось анкетирование родителей/законных представителей до хирургического лечения и на различных сроках катамнестического наблюдения с помощью адаптированного опросника для оценки качества жизни, разработанного M.S. Benninger (1997). Результаты анкетирования были представлены в цифровом (балльном) выражении, что облегчало объективную интегральную оценку динамики качества жизни. Число баллов может варьировать от 20 до 100, при этом оценка ниже 25 баллов трактуется как «нормальное», характерное для здоровых детей, качество жизни. Интерпретация результатов производилась следующим образом: 20-25 баллов – хорошее; 26-50 баллов – среднее; 51-75 баллов – плохое; 76-100 баллов - очень плохое.

В первой группе сравнения отсутствовали дети с диагностированными аутоиммунными осложнениями острого стрептококкового тонзиллита.

Обязательным условием было наличие в анамнезе, как минимум одного курса антибактериальной терапии длительностью не менее 10 дней. Помимо повышения уровня АСЛ-О сыворотки крови, свидетельствующее о рецидивирующей или хронической БГСА-инфекции, показанием к тонзиллэктомии в данной группе явились частота тонзиллитов (от двух до семи эпизодов в год), наличие суставного синдрома (в 2случаях), указание на паратонзиллиты/паратонзиллярные абсцессы в анамнезе (у 4 пациентов).

Основной жалобой родителей/законных представителей пациентов второй контрольной группы были храп и наблюдаемые остановки дыхания во время сна. У 19 пациентов (63%), со слов родителей/законных представителей, отмечались частые (более 6 в течение предшествующего операции года) респираторные инфекции. При этом у всех пациентов этой группы отсутствовали как анамнестические данные в пользу вероятных острых стрептококковых тонзиллитов, так и повышение уровня АСЛ-О сыворотки крови.

В нашем исследовании использовался гравиметрический метод определения объема интраоперационной кровопотери при тонзиллэктомии. При этом взвешиванию в каждом случае подвергались: жидкость в изначально пустом резервуаре электроаспиратора при условии отказа от использования сторонней жидкости для промывания последнего, тампоны/салфетки и гемостатический материал за вычетом массы аналогичного числа фрагментов чистого материала. Удаление небных миндалин выполнялось в первую очередь, с достижением полного гемостаза для получения объективных данных о кровопотери, обусловленной только тонзиллэктомией (в случае одномоментного выполнения тонзиллэктомии и аденотомии), Взвешивание кровопотери и операционного материала проводилось с помощью электронных весов KromatechPocketScale MH-300с точностью взвешивания (300 г/0,01 г).

В послеоперационном периоде динамика температурной реакции и выраженность местных реактивно-воспалительных изменений в ротоглотке

оценивалась по следующей схеме: 0 баллов – отсутствие реактивных изменений; 1 балл – наличие фибринового налёта в тонзиллярных нишах; 2 балла – наличие фибринового налёта и отёка небных дужек; 3 балла – наличие фибринового налёта, отёка небных дужек и uvula; 4 балла – наличие фибринового налёта, отёка небных дужек, uvula и регионарного лимфаденита.

В каждом случае оперативного вмешательства проводили морфологическое стандартное исследование ткани небных и глоточной миндалин. Исследование проводили при стандартном окрашивании парафиновых срезов гематоксилином и эозином.

Морфофункциональное состояние удаленных небных миндалин оценивали с помощью иммуногистохимического фенотипирования лимфоидных и не лимфоидных клеток, составляющих ткань небных миндалин. Панель использованных антител состояла из В-лимфоцитов (CD79a, CD20, CD19), пролиферации и апоптоза (Bcl-2, P53, Ki-67), моноцитарно-макрофагального ряда (CD21, CD68), дифференцировочных маркеров Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), а также цитокератинов. Гистологические препараты фотографировались и оценивались на микроскопе Leica DM 5000B.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение динамики качества жизни пациентов и их семей до и после хирургического лечения дало показательные результаты. Итоги предоперационного анкетирования продемонстрировали выраженное снижение качества жизни семей всех пациентов с PFAPA-синдромом, включенных в исследование. Качество жизни было оценено в баллах как «среднее» у 2 (7,3%) пациентов и как «очень плохое» - у 24(92,3%) (рис. 1).

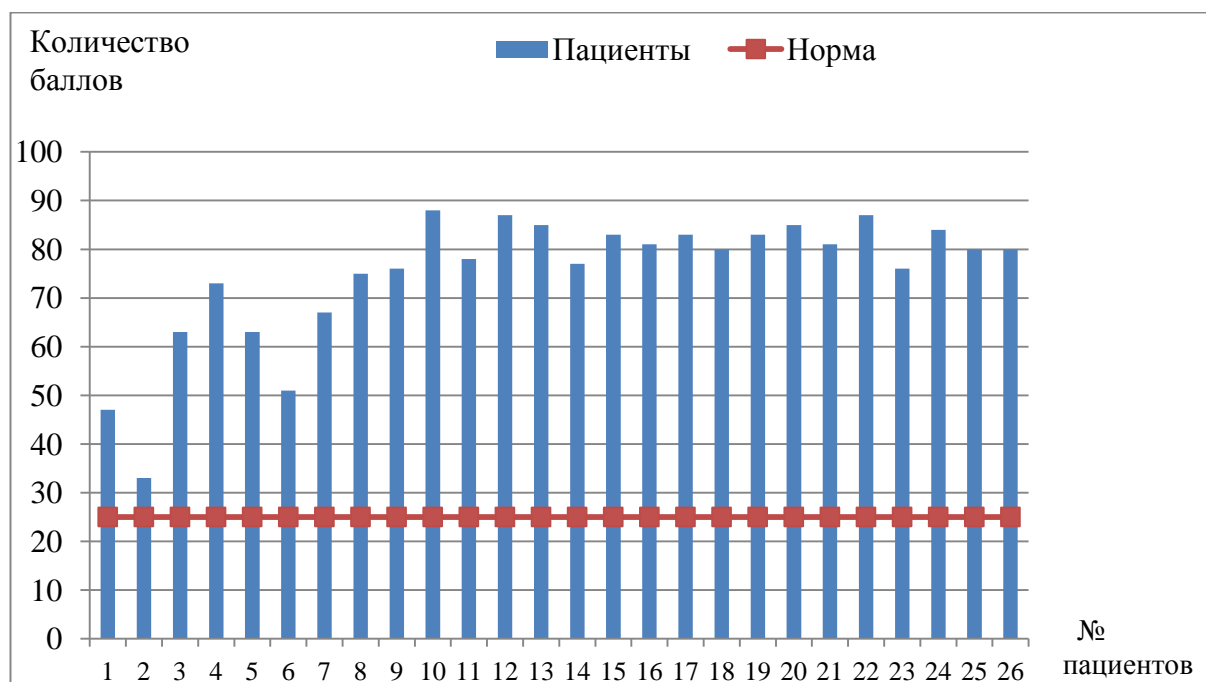


Рисунок 1. Распределение оценки качества жизни в группе пациентов с PFAPA-синдромом до хирургического лечения(n=26).

Таким образом, у подавляющего большинства пациентов отмечено значительное снижение качества жизни, обусловленное течением PFAPA-синдрома, что, видимо, в наибольшей степени и мотивировало родителей/законных представителей пациентов дать согласие на хирургическое вмешательство.

При анализе показателей качества жизни через 6 месяцев после операции из 26 пациентов основной группы у 20 (76,9%) было констатировано повышение уровня качества жизни до «хорошего». При детальном анализе анкет пациентов, и сопоставлении их с катamnестическими данными, определенную степень неудовлетворенности у семей 6 (23,1 %) пациентов можно было связывать с продолжением рецидивов приступов лихорадки или опасениями возобновления заболевания, и в неуверенности в результате лечения в силу индуцированной длительной болезнью повышенной тревожностью (рис. 2).

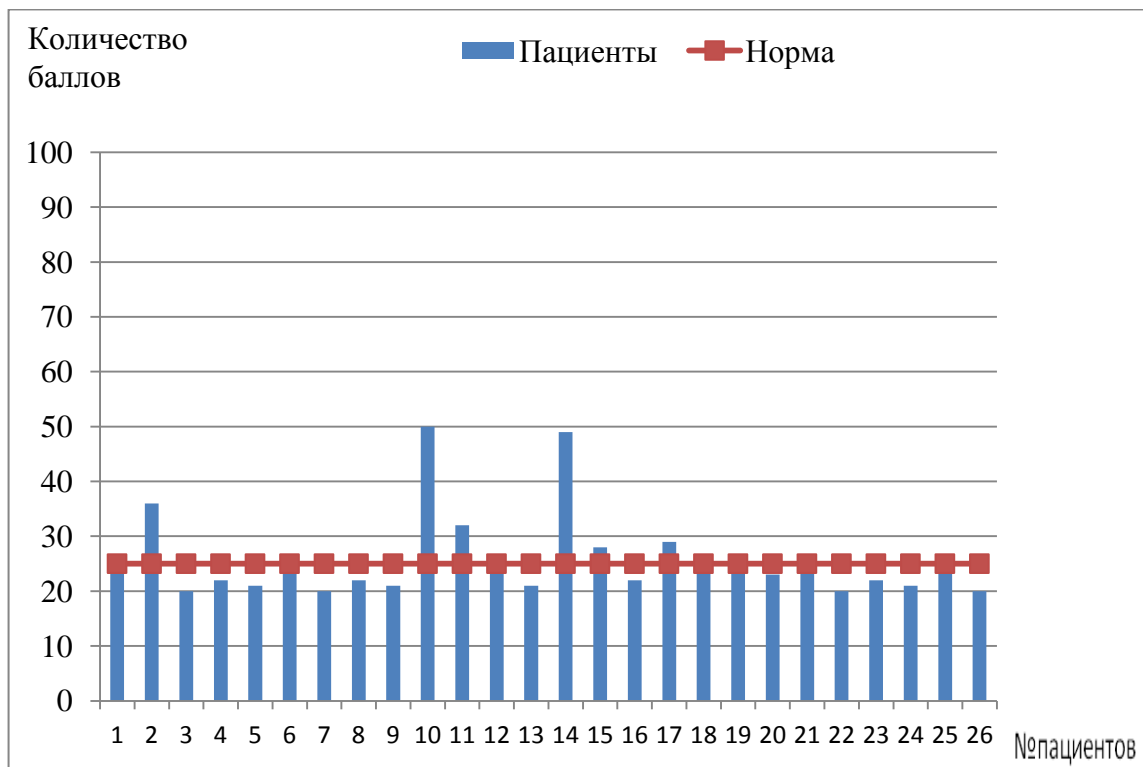


Рисунок 2. Распределение оценки качества жизни в группе пациентов с PFAPA-синдромом через 6 месяцев после хирургического лечения (n=26).

Конечной точкой исследования влияния хирургического лечения на динамику качества жизни пациентов с PFAPA-синдромом стал срок 12 месяцев после операции. На этом этапе зафиксирована нормализация показателей у всех 26 наблюдаемых нами пациентов (рис.3).

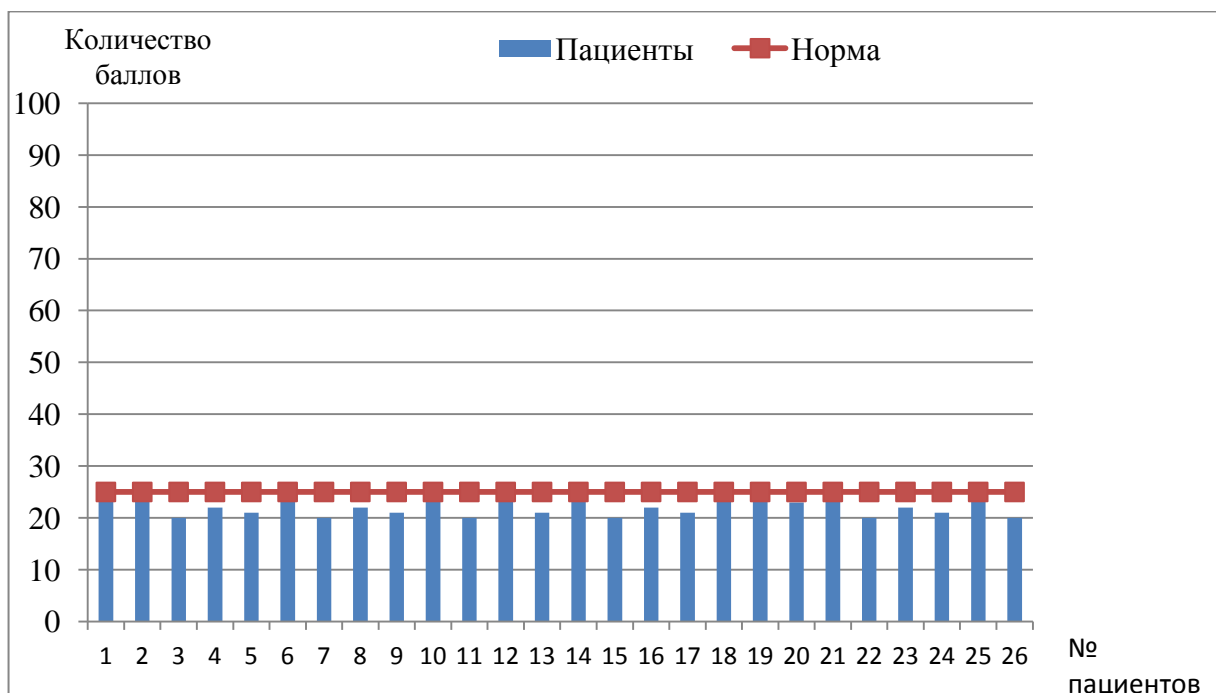


Рисунок 3. Распределение оценки качества жизни в группе пациентов с PFAPA-синдромом через 12 месяцев после хирургического лечения (n=26).

Полученные данные полностью коррелировали с результатами катамнестического наблюдения: у 26 пациентов выздоровление, то есть отсутствие эпизодов PFAPA-синдрома, непосредственно после хирургического лечения было достигнуто у 20 (76,9%) детей. Однако, у 6 (23,1%) пациентов в течение первых 6 месяцев были отмечены от 1 до 4 приступов. Это могло бы привести к ложным выводам об отсутствии эффекта при преждевременном завершении катамнестического наблюдения (например, как в исследовании Dahnetal, 2000, отсутствовал минимальный срок наблюдения за пациентом). Такой минимальный срок контроля за состоянием пациента после тонзиллэктомии должен составлять 12 месяцев.

Сопоставление объема (массы) интраоперационной кровопотери выявило достоверно меньшую ($p=0,032$) степень кровотечения, сопровождающего тонзиллэктомию у пациентов с PFAPA-синдромом по сравнению с группой «АСЛ-О». Так средний показатель кровопотери, зарегистрированной при тонзиллэктомии по поводу PFAPA-синдрома оказался наименьшим и составил $22,14 \pm 6,63$ г., а в группах «АСЛ-О» и «СОАС» - $54,95 \pm 13,36$ и $29,9 \pm 8,97$ г. соответственно (рис. 4).

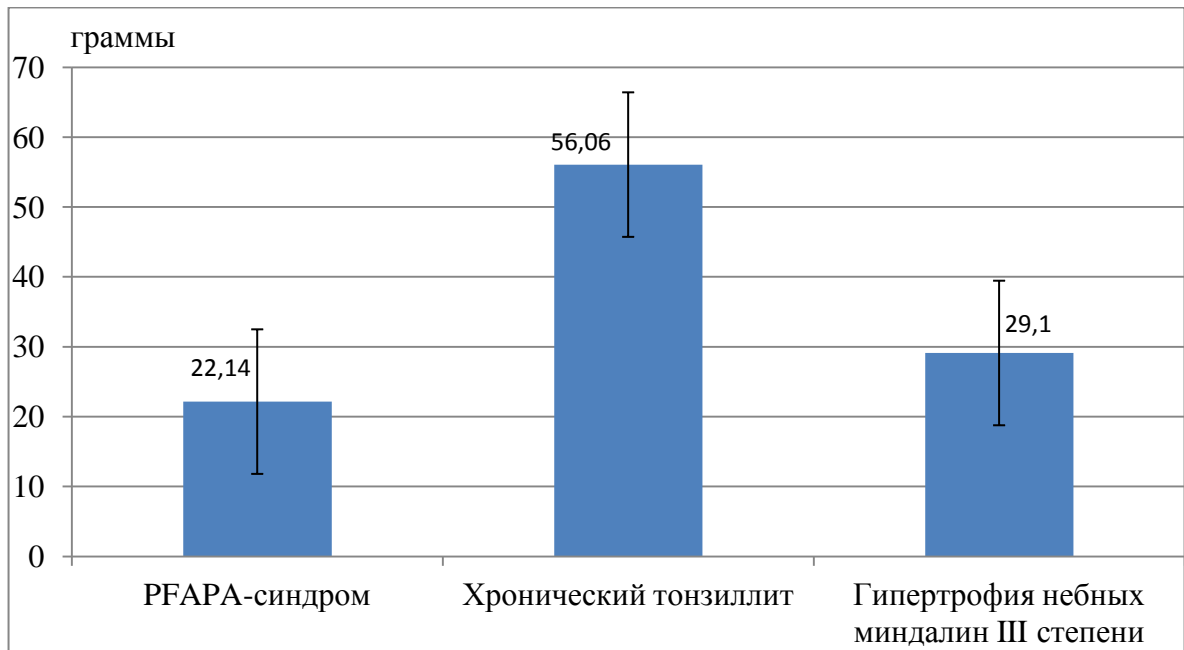


Рисунок 4. Сравнительная оценка средней интраоперационной кровопотери при тонзиллэктомии у пациентов с PFAPA-синдромом, хроническим тонзиллитом и гипертрофией небных миндалин (n=86).

На наш взгляд, это может быть обусловлено как выраженным рубцово-спаечным процессом у пациентов после многократных эпизодов бактериального воспаления небных миндалин в группе сравнения «АСЛ-О», так и более младшим средним возрастом пациентов с PFAPA-синдромом. Полученный результат в некоторой степени может свидетельствовать о меньших интраоперационных рисках тонзиллэктомии при PFAPA-синдроме.

Необходимо отметить, что во всех 86 случаях у нас отсутствовали интра-послеоперационные осложнения, включая связанные с и анестезиологическими пособиями, что в целом позволяет говорить о высоком профиле безопасности этой операции в детском возрасте, независимо от показаний к ней.

При попытке выявить особенности течения раннего послеоперационного периода на основании типа температурной реакции и динамики реактивных изменений в ротоглотке нами были получены сходные результаты во всех трех группах. Вероятно, это свидетельствует о том, что течение послеоперационного периода скорее обусловлено видом

хирургического вмешательства (тонзиллэктомией), а не характером патологического процесса в небных миндалинах.

Для оценки влияния объема удаленной части лимфоглоточного кольца (сравнение проводилось между подгруппами «тонзиллэктомия» и «аденотонзиллэктомия») по числу достигнутых в ранние сроки выздоровлений (отсутствия приступов РFAPA-синдрома сразу после оперативного вмешательства) наблюдение за группами продолжалось в течение 6 месяцев.

После проведенных тонзиллэктомий у 4 из 9 пациентов возникали повторные приступы лихорадки, в отличие от 17 детей после выполнения аденотонзиллэктомии, среди которых было зафиксировано по одному приступу лихорадки у 2 (11,8%) пациентов (рис.5).

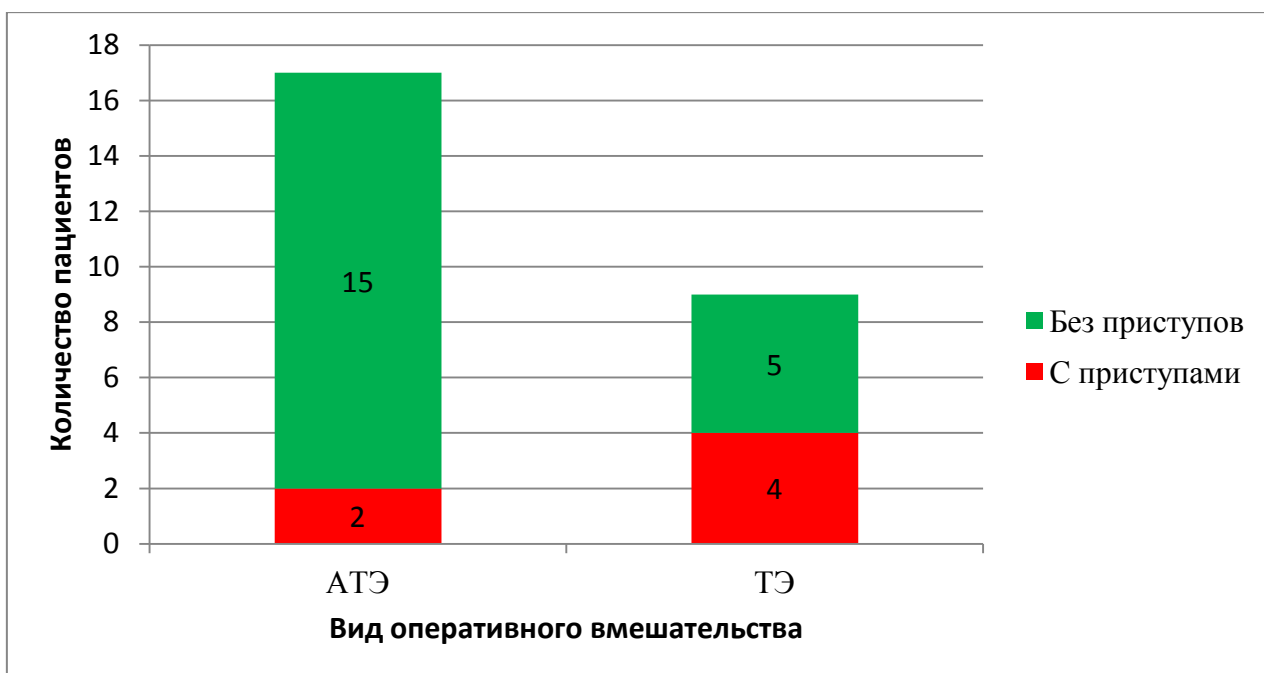


Рисунок 5. Сравнительная эффективность тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии в отношении купирования РFAPA-синдрома (спустя 6 месяцев).

Исходя из полученных данных, можно было предположить, что при РFAPA-синдроме для достижения более быстрого эффекта от хирургического лечения рекомендуется проведение расширенного

хирургического вмешательства на лимфоглоточном кольце-адено tonsиллэктомии. Тем не менее, учитывая малый размер выборки и несопоставимое число пациентов в двух подгруппах, полученные различия оказались недостоверными ($p=0,44$; $\chi^2=0,667$). Срок наблюдения пациентов от 1 до 4 лет позволил нам убедиться в прогрессивном снижении частоты эпизодов заболевания в течение первых 6 месяцев после операции и полном выздоровлении у пациентов с PFAPA-синдромом, подвергшихся хирургическому лечению, к 12 месяцам.

Сравнение патоморфологической картины, оцененной рутинными методами, между группами не выявило каких-либо характерных для синдрома Маршалла изменений. Во всех трех группах пациентов имели место однонаправленные изменения: признаки возрастной динамики патологических изменений в сторону постепенного уменьшения гиперпластических реакций лимфоидной ткани после прохождения пиков возрастной физиологической гиперплазии и увеличения ее воспалительных и поствоспалительных склеротических изменений (рис. 6).

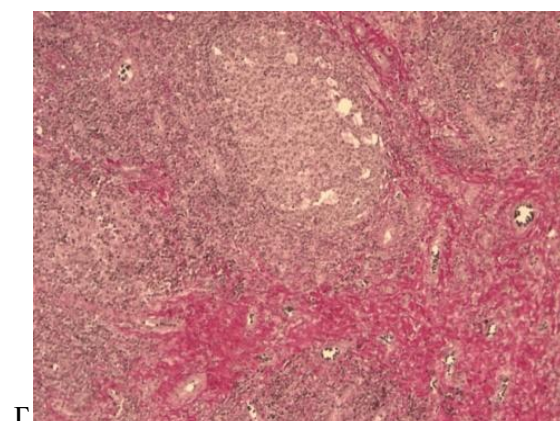
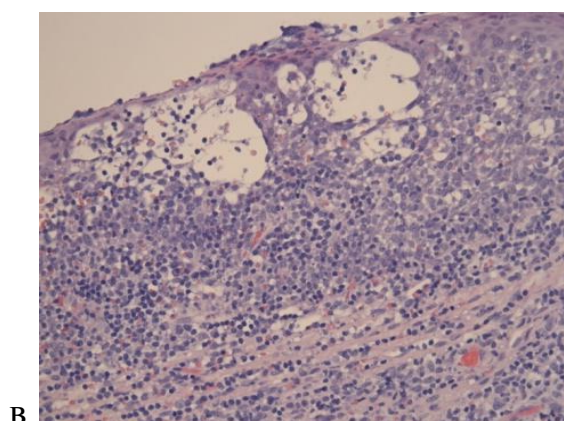
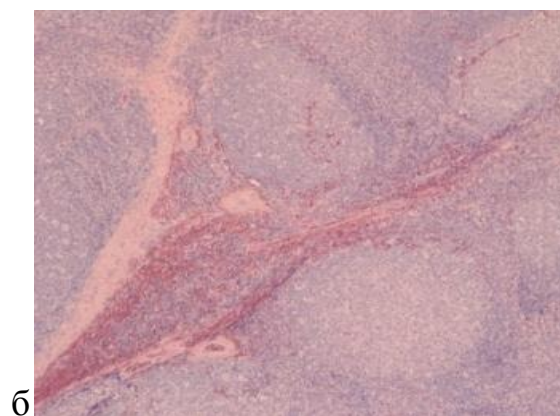
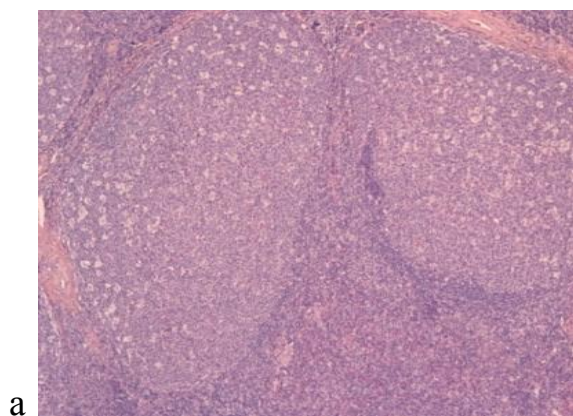
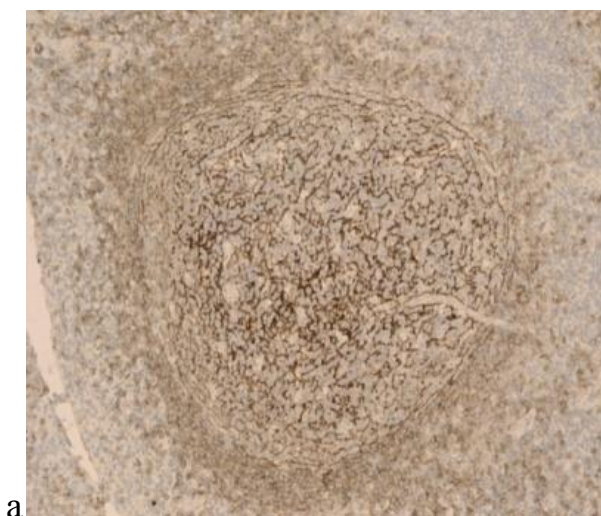


Рисунок 6. Результаты гистологического исследования: а- фолликулярная гиперплазия с макрофагальной реакцией; б- признаки нарушения гемостаза; в -интраэпителиальный десмолиз с формированием полости ; г- фиброз парафолликулярной лимфоидной ткани, интернализация лимфоцитами герминативного центра фолликула (PFAPA-синдром).

При PFAPA-синдроме связь патологических изменений небных миндалин с возрастом оказалась не столь выражена. Динамика изменений представлялась более «сжатой во времени» и могла проявиться в любом из рассмотренных возрастных промежутков. Тем не менее, эти особенности вряд ли могли бы считаться высокоспецифичными именно для PFAPA-синдрома.

С помощью иммуногистохимического анализа было выявлено, что при PFAPA-синдроме нарушается архитектоника герминативных центров с дезорганизацией сети фолликулярно-дендритных клеток(ФДК) (до 50%), снижается клеточность и пролиферативная активность В-лимфоцитов (рис.7). Наибольшее количество сохранных вторичных фолликулов наблюдается при гипертрофии небных миндалин. Фолликулы с дезорганизованной сетью ФДК встречаются в пределах 3-5%. При декомпенсированном ХТ количество дезорганизованных фолликулов возрастает до 10% и выше.



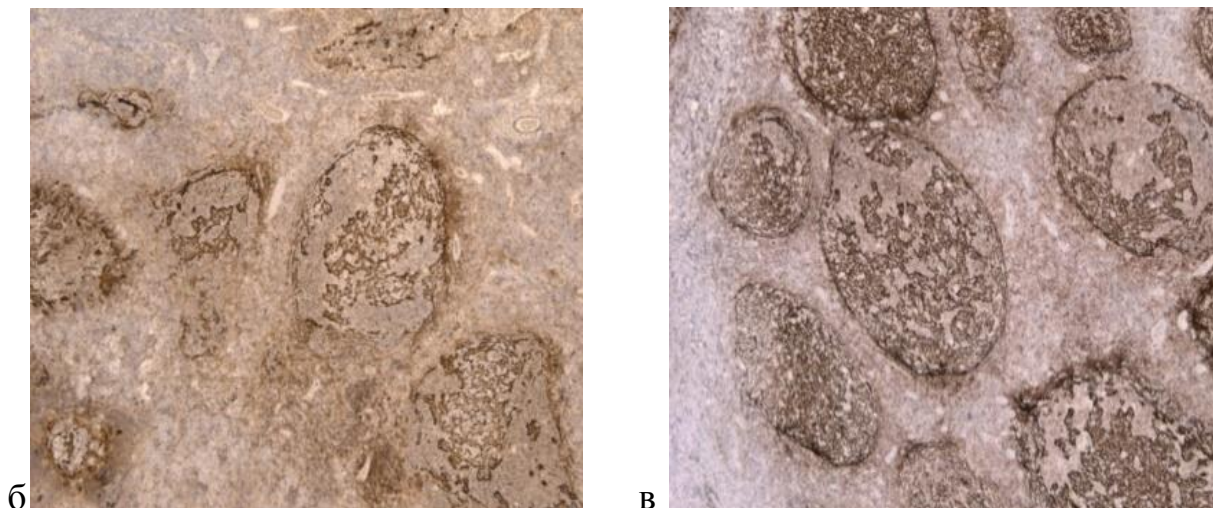


Рисунок 7. Результаты иммуногистохимического исследования: а - норма; б, в - нарушение экспрессии молекулы CD21 (PFAPA-синдром).

С учетом известных функций ФДК в поддержании нормальной механики Т-зависимой В-клеточной клональной пролиферации и их роли в противодействии появлению аутореактивных клонов, дезорганизация сети ФДК герминативных центров предполагает функциональное истощение герминативных центров и означает потерю способности противостоять образованию и экспансии аутореактивных клонов.

Выводы

1. Отличительными особенностями клинического течения тонзиллофарингита при PFAPA-синдроме в сравнении с острым БГСА тонзиллофарингитом являются: начало заболевания в раннем возрасте до 3 лет 11 мес. (у 64% пациентов), короткие интервалы между рецидивами до месяца (у 73,1% пациентов), сочетание с афтозным стоматитом (у 57,6% пациентов), отсутствие эффекта от β-лактамных антибиотиков и макролидов (у 100 % пациентов), положительный эффект от кортикостероидной терапии (у 100% пациентов).
2. Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни пациентов с PFAPA-синдромом и их семей после хирургического

лечения в сроки через 6 и 12 месяцев с исходных 75 ± 10 баллов до 26 ± 5 баллов ($p < 0,01$) и 22 ± 2 баллов ($p < 0,01$) соответственно. При РFAPA-синдроме после тонзиллэктомии клиническое выздоровление через 6 месяцев достигается в 76,1% случаев, через 1 год – в 100% случаев, что подтверждает катамнестическое наблюдение за данной группой пациентов в течение 3-4 лет.

3. Степень средней интраоперационной кровопотери при тонзиллэктомии у пациентов с РFAPA-синдромом достоверно ниже по сравнению с пациентами с хроническим тонзиллитом ($p = 0,032$). В исследуемых группах не зафиксировано послеоперационных осложнений тонзиллэктомии, что характеризует профиль безопасности тонзиллэктомии в детском возрасте как высокий.
4. Аденотонзиллэктомия не имеет преимуществ перед тонзиллэктомией по эффективности купирования РFAPA-синдрома в долгосрочном периоде (при сроке наблюдения более 12 месяцев), однако может быть одномоментно проведена при наличии к ней показаний.
5. Патоморфологическая картина удаленных небных миндалин при исследовании обзорными рутинными гистологическими методами не имеет каких-либо специфических изменений, свойственных исключительно РFAPA-синдрому.
6. При иммуногистохимическом исследовании удаленных небных миндалин выявлено нарушение архитектоники герминативных центров с дезорганизацией сети фолликулярно-дендритных клеток, снижением клеточности и падением пролиферативной активности В-лимфоцитов при РFAPA-синдроме, в отличие от групп сравнения.

Практические рекомендации

1. Результаты исследования качества жизни пациента с РFAPA-синдромом и его семьи с помощью модифицированного нами опросника M.S. Benninger могут использоваться в качестве одного из

- показаний к хирургическому лечению, а определение динамики показателей качества жизни после операции – в качестве инструмента оценки эффективности лечения.
2. Клиническое выздоровление пациента с PFAPA-синдромом может наступать, как сразу после хирургического лечения, так после нескольких лихорадочных приступов, возникающих в течение первых 6 месяцев после операции. В связи с этим катамнестическое наблюдение детей с синдромом Маршалла должно продолжаться не менее 12 месяцев после операции.
 3. Хирургическим методом лечения PFAPA-синдрома является тонзиллэктомия. Симультанная аденотомия может выполняться при наличии к ней отдельных показаний.
 4. Иммуногистохимическое исследование ткани удаленных небных миндалин пациентов с PFAPA-синдромом не определяет прогнозы заболевания и не обладает крайне высокой специфичностью и чувствительностью для подтверждения диагноза, в связи с чем не должно проводиться в рутинной клинической практике, но может быть использовано в научных целях.

Список печатных работ

1. Юнусов А.С., Белавина П.И. PFAPA-синдром: когда нужна операция? Материалы VII Петербургского Международного форума оториноларингологов России (25-27 апреля 2018г., г. Санкт-Петербург). -С.-П., 2017.- с. 117.
2. Юнусов А.С. Рыбалкин С.В. Белавина П.И. Наш опыт проведения тонзиллэктомии у детей, страдающих PFAPA-синдромом. Сборник тезисов V Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием, М.,29-31 мая 2017г., с.70.

3. Юнусов А.С., Рыбалкин С.В., Белавина П.И. Результаты тонзиллэктомии у пациентов с РФАРА-синдромом Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2017, №4, Том 62. - стр.242.
4. **В.П. Быкова П.И. Белавина А.Г. Рязанская А.С. Юнусов Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуностропных препаратов Российская ринология, № 2, Москва, 2018, С. 3 - 14.**
5. Юнусов А.С., Рыбалкин С.В., Белавина П.И. Результаты хирургического лечения пациентов с РФАРА- синдромом. Материалы VI Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием "Современные технологии в оториноларингологии", посвященная 80-летию проф. Г.А. Гаджимирзаева, 2017г., стр. 126-127
6. Юнусов А.С., Гаращенко Т.И., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В., Сапожников Я.М. Результаты хирургического лечения детей с РФАРА-синдромом. - Медицинский Совет, 2019. - №17. - стр.244-251.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСЛ-О – антистрептолизин- О

ИГХ - иммуногистохимическое исследование

СОАС - синдромобструктивного апноэ сна

ФДК - фолликулярно-дендритные клетки

IFN – interferon(интерферон)

IL-1 – interleukin-1(интерлейкин -1)

TNF – tumornecrosisfactor (факторнекрозаопухоли)