



**УТВЕРЖДАЮ**

Директор ФГБУ «НКЦ

оториноларингологии ФМБА России»

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Дайхес Н.А.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федеральное Государственное бюджетное учреждение  
«Научно-клинический центр оториноларингологии  
Федерального медико-биологического агентства России»**

Диссертация «Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита и роль тонзиллэктомии в лечении PFAPA-синдрома у детей» выполнена в научно-клиническом отделе детской ЛОР-патологии ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России».

В период подготовки **диссертации** соискатель Белавина Полина Ивановна является соискателем научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии ФГБУ «Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА России».

**В 1993** году окончила лечебный факультет Российского Государственного Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова.

**С 1993г. по 1994** г. проходила интернатуру на кафедре ЛОР болезней РГМУ в ГКБ№ 1 по специальности «Отоларингология».

**С 1997г. по 1999г.** проходила обучение в клинической ординатуре на кафедре ЛОР болезней Российской Медицинской Академии Последипломного Образования.

**Научный руководитель:**

**Специальность болезни уха, горла и носа (14.01.03)** - д.м.н., профессор Юнусов Аднан Султанович, заместитель директора по детству ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России».

**Научный консультант**

**Специальность патологическая анатомия (14.00.15)** - д.м.н., профессор Быкова Валентина Павловна, главный научный сотрудник лаборатории патоанатомии ЛОР-органов ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России».

**По результатам рассмотрения диссертации:** «Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита и роль тонзиллэктомии в лечении PFAPA-синдрома у детей» принято следующее заключение:

#### **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 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), морфологический тканевой или органной субстрат болезни не выявлен.

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. 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 8-ми 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 субстрата заболевания, так и обоснования четкой лечебной тактики.

#### **Научная новизна работы:**

1. Впервые достоверно установлено улучшение показателей качества жизни пациентов с PFAPA-синдромом и их семей после хирургического лечения в сроки через 6 и 12 месяцев. (проведена оценка влияния хирургического лечения на качество жизни пациентов с PFAPA-синдромом)

2. Впервые проведена сравнительная оценка безопасности тонзиллэктомии при PFAPA-синдроме, хроническом тонзиллите и гипертрофии небных миндалин, что подтверждается отсутствием послеоперационных осложнений.

3. Впервые представлена клинико-морфологическая характеристика PFAPA-синдрома у детей в сравнении с хроническим декомпенсированным тонзиллитом с высокими показателями АСЛ-О и гипертрофией небных миндалин. Показана связь PFAPA-синдрома с хроническим тонзиллитом. С помощью иммуногистохимического метода впервые проведена морфофункциональная оценка врожденного и адаптивного иммунитета. Впервые выявлены патологические изменения вторичных фолликулов (описана иммуногистохимическая картина небных миндалин у детей с PFAPA-синдромом).

#### **Практическая значимость работы:**

1. Изучены иммуногистохимические характеристики PFAPA-синдрома в сравнении с хроническим тонзиллитом и гипертрофией небных миндалин.

2. 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.

#### **Наиболее существенные результаты, полученные автором:**

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. 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.

#### **Личный вклад соискателя**

Автор лично участвовал в реализации всех этапов научно-исследовательской работы. Самостоятельно провёл обследование и подготовку к хирургическому лечению пациентов, лично участвовал в ходе операций. Провел статистическую обработку полученных результатов.

Оформим полученные результаты в самостоятельный законченный научный труд.

### **Реализация результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ (в центральной печати и сборниках научных трудов), в том числе 2 в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, отражающих содержание исследования и достигнутые результаты.

### **Рекомендации по использованию результатов работы**

Материалы диссертации внедрены в лечебно-диагностический процесс отдела детской ЛОР-патологии ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России и применяется в оториноларингологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

### **Заключение:**

Диссертация Белавиной Полины Ивановны «Клинико-морфологическая характеристика хронического тонзиллита и роль тонзиллэктомии в лечении PFAPA-синдрома у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.03 — болезни уха, горла и носа, является законченной научно—квалификационной работой, выполненной лично автором, на высоком научно-методическом уровне, в которой на основании проведенных исследований решена важная научная задача, имеющая существенное значение для оториноларингологии — обосновано хирургическое лечение при PFAPA-синдроме.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований и полученным результатам диссертации соответствует критериям п. 9, п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК (утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и после исправления замечаний рекомендуется к официальной защите по

специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа в Диссертационном совете Д 208.059.01 при ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России». Заключение принято на заседании Ученого совета ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России» 9 декабря 2019 г.

Присутствовало на заседании 210 человек, из них 21 члена Ученого совета из 36 членов. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 6/2019 от 9 декабря 2019 г.

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Научно-клинический центр  
оториноларингологии Федерального  
медико-биологического агентства России»  
д.м.н., профессор кафедры



Карнеева О.В.