

УДК 616-007.1-053.2

**Д.С. Хапченкова, С.О. Дубина**

## PFAPA-синдром: літературний огляд та власне клінічне спостереження

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 57-61. doi 10.15574/SP.2020.110.57

**For citation:** Khapchenkova DS, Dubyna SO. (2020). PFAPA- syndrome: a literature review and own clinical observation. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 57-61. doi 10.15574/SP.2020.110.57

Практичну та наукову зацікавленість в останні часи викликають аутозапальні захворювання або синдроми (АЗС). Цю групу патологій об'єднує схожа клінічна симптоматика у вигляді періодичної лихоманки, системного запалення та ряду інших клінічних синдромів. Одним із найпоширеніших представників цієї групи захворювань є PFAPA — синдром або синдром Маршалла. PFAPA — синдром (синдром Маршалла) вважають аутозапальним захворюванням із невідомою етіологією та не до кінця вивченим патогенезом. У якості причин розвитку розглядають генні мутації, сімейне наслідування, модифікуючу роль персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій. У патогенезі синдрому Маршалла відіграють роль генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, наявність імунної дисрегуляції. Частота захворюваності та поширеність цього стану в дитячій популяції невідомі. Патологія характерна для раннього дитячого віку, проявляється періодичним виникненням атак лихоманки, афтозним стоматитом, фарингітом або тонзилітом та шийним лімфаденітом. Хворі не мають порушень самопочуття між епізодами, патогномонічних лабораторних змін, мають нормальні показники зросту та розвитку. Патологія виникає у дітей до 5 років, зникає у підлітковому віці, вважається доброякісною хворобою, лікувальними заходами при якій є введення глюкокортикоїдів. Патологія не має специфічних біологічних маркерів, тому діагноз встановлюється на підставі клінічних проявів, ретельного аналізу анамнезу та виключення інших можливих причин повторення лихоманки.

**Мета роботи:** висвітлити питання, щодо складності діагностики PFAPA-синдрому.**Клінічний випадок.** У статті описаний клінічний випадок дитини раннього віку зі встановленим синдромом Маршалла. Рецидивні атаки лихоманки з конкретною періодичністю у поєднанні з афтозним стоматитом, фарингітом та шийним лімфаденітом, відсутність специфічних лабораторних змін та позитивний ефект від введення глюкокортикоїдів дали змогу встановити вищезазначений діагноз.**Висновок.** Дані літератури та наведений клінічний випадок вказують на складність діагностики цього синдрому, довготривале нераціональне медикаментозне лікування без клінічного ефекту. Тому лікарям багатьох спеціальностей потрібно пам'ятати про необхідність докладного опитування пацієнтів та батьків, приділяти увагу часу і періодичності виникнення описаних вище симптомів, та їх комбінації, при підозрі на синдром Маршалла не боятися призначати з лікувальною та профілактичною метою глюкокортикоїди.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** синдром Маршалла, діти, періодична лихоманка, глюкокортикоїди.

### PFAPA — syndrome: a literature review and own clinical observation

**D. S. Khapchenkova, S. O. Dubyna**

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Autoinflammatory diseases or syndromes (HAIDS) have attracted practical and scientific interest. This group of pathologies is united by similar clinical symptoms in the form of periodic fever, systemic inflammation and other clinical syndromes. PFAPA — syndrome or Marshall's syndrome is one of the most common representatives of this group of diseases. PFAPA syndrome (Marshall's syndrome) is considered an autoinflammatory disease of unknown etiology and not fully studied pathogenesis. Gene mutations, family inheritance and the modifying role of persistent intracellular infections are considered as the causes of development. Genetically determined immune responses and neutrophilic inflammation, the presence of immune dysregulation play a role in the pathogenesis of Marshall's syndrome. The incidence and prevalence of this condition in the pediatric population are unknown. The pathology is characteristic of early childhood, the syndrome is characterized periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis or tonsillitis and cervical adenitis. Patients do not have disturbances in well-being between episodes, pathognomonic laboratory changes, have normal growth and development indicators. The syndrome occurs in children under 5 years, disappears in adolescence, has good-quality current, the treatment of which is the administration of corticosteroids. The pathology has no specific biological markers, so the diagnosis is made on the basis of clinical manifestations, a thorough analysis of the history and the exclusion of other possible causes of recurrence fever.

**Purpose:** to highlight the complexity of the diagnosis of PFAPA- syndrome.**Clinical case.** The article describes own clinical case of a child with Marshall's syndrome. Recurrent attacks of fever with a specific frequency in combination with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis, the absence of specific laboratory changes and the positive effect of the corticosteroids treatment it possible to diagnose the above diagnosis.**Conclusion.** Literature data and the above clinical case indicate the difficulty of diagnosing this syndrome, long-term irrational drug treatment without clinical effect. So physicians in many specialties need to remember the need for a detailed survey of patients and parents, pay attention to the time and frequency of symptoms described above, and their combinations, if Marshall's syndrome is suspected do not be afraid to prescribe glucocorticosteroids for therapeutic and prophylactic purposes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Keywords:** Marshall's syndrome, children, periodic fever, corticosteroids.

### PFAPA — синдром: литературный обзор и собственное клиническое наблюдение

**Д.С. Хапченкова, С.А. Дубина**

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Практический и научный интерес в последние годы вызывают аутовоспалительные заболевания или синдромы (АВЗ). Эту группу патологий объединяет схожая клиническая симптоматика в виде периодической лихорадки, системного воспаления и ряда других клинических синдромов. Одним из наиболее распространенных представителей этой группы заболеваний является PFAPA-синдром или синдром Маршалла. PFAPA-синдром (синдром Маршалла) считают аутовоспалительным заболеванием с неизвестной этиологией и не до конца изученным патогенезом. В качестве причин развития рассматривают генные мутации, семейное наследование, модифицирующую роль персистирующих внутриклеточных инфекций. В патогенезе синдрома Маршалла играют роль генетически детерминированные реакции иммунитета и нейтрофильное воспаление, наличие иммунной дисрегуляции. Частота заболеваемости и распространенность данного состояния в детской популяции неизвестны. Патология характерна для раннего детского возраста, проявляется периодическим возникновением атак лихорадки, стоматитом, фарингитом или тонзиллитом и шейным

лимфаденитом. Больные не имеют нарушений самочувствия между эпизодами, патогномоничных лабораторных изменений, имеют нормальные показатели роста и развития. Патология возникает у детей до 5 лет, исчезает в подростковом возрасте, считается болезнью с доброкачественным исходом, лечебными мероприятиями при которой является введение глюкокортикоидов. Патология не имеет специфических биологических маркеров, поэтому диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, тщательного анализа анамнеза и исключения других возможных причин повторяющейся лихорадки.

**Цель:** осветить вопросы, касающиеся трудности диагностики PFAPA-синдрома.

**Клинический случай.** В статье описан клинический случай ребенка раннего возраста с установленным синдромом Маршалла. Рецидивирующие атаки лихорадки с конкретной периодичностью в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом, отсутствие специфических лабораторных изменений и положительный эффект от введения кортикостероидов позволили установить вышеупомянутый диагноз.

**Выводы.** Данные литературы и клинический случай указывают на сложность диагностики этого синдрома, длительное нерациональное медикаментозное лечение без клинического эффекта. Поэтому врачам многих специальностей нужно помнить о необходимости подробного опроса пациентов и родителей, уделять внимание времени и периодичности возникновения описанных выше симптомов, и их комбинации, при подозрении на синдром Маршалла не бояться назначать с лечебной и профилактической целью глюкокортикостероиды.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** синдром Маршалла, дети, периодическая лихорадка, глюкокортикоиды.

## Вступ

В останні десятиліття особливу зацікавленість у клініцистів викликають аутозапальні синдроми або захворювання людини (АЗС). Усі відомі АЗС мають періодичний характер лихоманки з проявами системного запалення та клінічними синдромами. Одним з таких синдромів є PFAPA-синдром або синдром Маршалла, або синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту і шийного лімфаденіту [14]. Уперше вказана патологія була описана в 12 спостереженнях у 1987 році G.S. Marshall et al. [12].

Назва синдрому є аббревіатурою його основних клінічних симптомів: *periodic fever* (періодична лихоманка), *aphthous stomatitis* (афтозний стоматит), *pharyngitis* (фарингіт) і *cervical adenitis* (шийний лімфаденіт) [2,8].

PFAPA-синдром вважається одним з найбільш поширених варіантів АЗС у дітей, при цьому вказати точну розповсюдженість захворювання в дитячій популяції неможливо, внаслідок відсутності даних про нього. Синдром Маршалла відносять до панепідемічних патологій із невеликими гендерними розбіжностями (від 55–75% хворіючих складають хлопці), не має сезонності та географічних переваг. Епізоди лихоманки найчастіше виникають у віці від двох до п'яти років [7,10].

Вважають, що PFAPA-синдром зустрічається частіше, ніж діагностується, тому що незнання його клінічних ознак виключає своєчасну діагностику. У реальній практиці такі діти можуть багато років спостерігатися в групі з рекурентними захворюваннями та необґрунтовано отримувати масивну медикаментозну терапію [7].

До теперішнього часу причина синдрому Маршалла залишається невідомою. Проте наявність синдрому Маршалла протягом

декількох років, без динаміки, свідчить проти його інфекційної етіології. Патогенез синдрому Маршалла досі мало вивчений, однак швидко відповідь на лікування кортикостероїдами пояснюють наявністю імунної дисрегуляції [15]. Механізм розвитку PFAPA-синдрому пов'язаний з високим цитокіновим профілем, зумовленим дисрегуляцією вродженого та адаптивного імунітетів [2,14].

На відміну від аутоімунних захворювань в запуску аутозапальних хвороб відіграють роль, головним чином, генетично детерміновані реакції імунітету та нейтрофільного запалення, а не механізми, пов'язані з антиген-індукованим синтезом антитіл або активацією Т-лімфоцитів [6,10,14].

Стосовно патогенезу викликають інтерес дані Y. Berkun et al. [4], в яких представлені результати досліджень мутацій MEFV гена у 124 дітей, переважно єврейської національності, що страждають на синдром Маршалла. При цьому порівнювали демографічні дані, клінічні характеристики та перебіг захворювання у 65 хворих із синдромом Маршалла, з виявленими мутаціями MEFV гена та 59 пацієнта без мутацій MEFV гена (M+ і M- відповідно). За результатами, мутації MEFV гена були виявлені в 52,4% обстежених із синдромом Маршалла, тоді як в Ізраїлі мутації MEFV гена виявляються лише в 27% у загальній популяції [4].

Діагноз PFAPA-синдрому побудовано на клінічних критеріях, сформульованих Маршаллом [2,12]: *періодичні епізоди лихоманки, що дебютують у віці до 5 років і повторюються з регулярними інтервалами від 26 до 30 днів; загальні симптоми порушення стану за відсутності ознак гострої респіраторної вірусної інфекції в поєднанні з одним із нижче зазначених симптомів: афтозний стоматит, шийний*

*лімфаденіт, тонзиліт (фарингіт); позитивні лабораторні маркери гострого запалення (лейкоцитоз; збільшена швидкість осідання еритроцитів, високий рівень С-реактивного протеїну); швидка відповідь на кортикостероїдну терапію; повна відсутність симптомів захворювання між лихоманками; нормальні фізичний і нервово-психічний розвиток дитини; одужання до підліткового віку.* Атаки лихоманки виникають раптово, майже завжди їх супроводжують прояви стоматиту, шийного лімфаденіту та тонзиліту. Можуть мати місце такі супутні симптоми як біль у животі та суглобах, висип, головний біль, діарея [8,10].

Згодом були виділені ще дві особливості, необхідні для встановлення діагнозу синдрому Маршалла. Перша — це періодичність епізодів лихоманки з інтервалом менше 4 тижнів та раптовим початком і швидким підвищенням температури до високих цифр ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), яка зберігається понад 3–6 днів і не супроводжується респіраторними симптомами. Примітним є те, що навіть при температурі  $40^{\circ}\text{C}$  діти активні. Друга особливість — це відновлення нормального самопочуття, вікових фізичних показників дитини між епізодами [9].

На сучасному етапі специфічних діагностичних тестів для синдрому Маршалла немає, діагноз встановлюється на підставі скарг, клінічних проявів синдрому [5,6,16].

Диференційну діагностику синдрому Маршалла треба проводити з циклічною нейтропенією. На відміну від синдрому остання характеризується наявністю, окрім атак лихоманки та афтозного стоматиту, гнійних інфекцій, нейтропенією, відсутністю ефекту від введення кортикостероїдів. При синдромі гіперімунноглобулінемії D, окрім періодичної лихоманки, має місце висипка та домінування симптомів пошкодження травної системи, збільшення рівня сироваткового Ig D та A, відсутність стоматиту. Синдром сімейної середземноморської лихоманки відрізняється від PFAPA-синдрому, раптовим запаленням серозних або синовіальних оболонок, як наслідок нападами болю, а лихоманка не є постійною та циклічною [11,13].

Найефективнішим способом лікування вважається застосування глюкокортикостероїдів у момент атаки в дозі 1–2 мг/кг (за преднізолоном). Кортикостероїди не тільки переривають епізод PFAPA-синдрому з високою ефективністю та інколи можуть скорочувати інтервали між приступами [1,17].

Синдром Маршалла вважають таким, що проходить без лікування. Спонтанне одужання настає до підліткового віку. Зростання та розвиток дітей — нормальні, без ускладнень та наслідків [3,8,10,14].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дитини.

### **Клінічний випадок**

**Хлопчик** 4 роки 2 місяці єврейської національності. Батьки дитини звернулися до педіатра зі скаргами на періодичні різкі підйоми температури, афтозний стоматит та збільшення шийних лімфатичних вузлів. Контакт із інфекційними хворими виключають. З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від першої вагітності, від перших нормальних пологів, з масою тіла 3100,0 г, довжиною при народженні 50 см, із оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Знаходився на грудному вигодовуванні до одного року. Догодовування було введено вчасно. Щеплення проведені вчасно відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні. Захворювання на першому році життя: ринофарингіт у 8 місяців. Після 1 року в дитини діагностовано анемію середнього ступеня, отримував препарати заліза у краплях. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжливий.

Під час детального опитування батьки зазначали з 1,7 років періодичні (приблизно один раз на 30 днів) підйоми температури у дитини до  $39^{\circ}\text{C}$  на тлі гарного самопочуття напередодні, збільшення лімфатичних вузлів шийної групи, білі плівки у роті (аналіз мазку на ВЛ — негативний, посів вмісту плівок — зросту не дав). Лікарі розцінювали симптоми у дитини як прояви вірусної інфекції, інколи з бактеріальними ускладненнями, однак призначене комплексне медикаментозне лікування було неефективним (противірусні препарати, антипіретики, антибіотики різних груп (пеніцилінового ряду, бета-лактамі препарати III покоління, макроліди). Стан нормалізувався самостійно на 5-й день. У період між атаками стан дитини був задовільний, скарг і порушень самопочуття батьки не відмічали.

З двох років дитина взята на облік щодо наявності рекурентних захворювань, обстежена ЛОР-лікарем, ревматологом. У висівах з піднебінних мигдаликів — *Staphylococcus*

*aureus* ( $7 \times 10^5$ ), обстеження щодо наявності внутрішньоклітинної інфекції, гострофазові показники — отримані негативні результати. Регулярно проводилася санація піднебінних мигдаликів антисептичними розчинами, призначалися топічні фіто пастилки, однак лікувальні заходи не впливали на частоту виникнення епізодів лихоманки, афтозного стоматиту та шийного лімфаденіту. За допомогою додаткових лабораторних та інструментальних методів обстеження системна патологія сполучної тканини та ревматичні захворювання були виключені.

Під час об'єктивного обстеження стан дитини середнього ступеня тяжкості. Дитина правильної статури, фізичний розвиток відповідав віковим показникам. Ознак гострого вірусного захворювання на момент огляду немає. При пальпації виявлено збільшення передніх та задніх груп лімфатичних вузлів, щільно-еластичної консистенції, рухливі, трохи болючі при пальпації, за розмірами 1–3 см. Шкіра чиста, звичайного кольору, гаряча на дотик, температура тіла в пахвовій ямці  $38,7^\circ\text{C}$ . На слизовій оболонці ротової порожнини білі афти, зернистість та почервоніння задньої стінки глотки, гіпертрофія піднебінних мигдаликів II ступеня. Носове дихання утруднене за рахунок набряку слизової оболонки. У легенях везикулярне дихання. Межі серця у вікових діапазонах. Тони серця гучні, прискорені, частота серцевих скорочень 110 за хвилину, систолічний шум на верхівці та V точці. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, безболісний, печінка та селезінка не збільшені. У клінічному аналізі крові: нейтрофільний лейкоцитоз  $15 \times 10^3/\text{л}$ , з паличкоядерним зсувом (сегмен-

тоядерні нейтрофіли — 65%, паличкоядерні — 10%), швидкість осідання еритроцитів — 20 мм/год); ревматоїдний фактор, антистрептолізін-О, С-реактивний протеїн — негативні.

Вивчивши скарги, анамнез пацієнта, був встановлений попередній діагноз: синдром Маршалла та прийняте рішення для внутрішньом'язової ін'єкції преднізолону в дозі 1,5 мг/кг маси тіла, що в невдовзі (приблизно через 1 годину) призвело до зниження температури тіла та покращення самопочуття пацієнта. Рекомендована також обробка афт у ротовій порожнині 3% розчином перекису водню, преднізолон *per os* впродовж 3 днів. Під час огляду через 6 днів стан пацієнта був задовільний, без усіляких клінічних проявів, дитина активна. Було рекомендовано продовження прийому преднізолону в таблетках для зниження рецидивів захворювання. Дитина з батьками змінили місце проживання, але в телефонному режимі через 12 місяців, повідомили про зменшення атак до 3 разів за останній рік.

#### Обговорення та висновки

Дані літератури та наведений клінічний випадок вказують на складність діагностики синдрому Маршалла, довготривале нераціональне медикаментозне лікування без клінічного ефекту. Тому лікарям багатьох спеціальностей потрібно пам'ятати про необхідність докладного опитування пацієнтів та батьків, приділяти увагу часу і періодичності виникнення описаних вище симптомів та їх комбінації, при підозрі на синдром Маршалла не боятися призначати з лікувальною та профілактичною метою глюкокортикостероїди.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

#### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alam F, Hammoudeh M. (2018). An underlooked cause of periodic fever (PFAPA) in an adult patient with no response to tonsillectomy. *Case Rep Rheumatol*. 6580835.
2. Batu ED. (2019). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int*. Jun. 39(6): 957–970. doi: 10.1007/s00296-019-04257-0.
3. Batu ED, Batu HB. (2019). Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. *Rheumatol Int*. Jun. 39(6): 1099–1105. doi: 10.1007/s00296-019-04310-y.
4. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. (2011). The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 40(5): 467–472. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
5. Feder HM, Salazar JC. (2010). A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 99(2): 178–184. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01554.x.
6. Gattorno M, Hofer M, Federici S et al. (2019). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 78: 1025–1032.
7. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. (2010). Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 140(6): 784–790. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
8. Kuznecova SA, Zrjachkin NI, Careva JuA, Elizarova TV, Zaharova GR. (2018). PFAPA syndrome: modern paradigm and case description. *Almanac of Clinical Medicine*. 46(2): 184–193. [Кузнецова СА, Зрячкин НИ, Царева ЮА, Елизарова ТВ, Захарова ГР. (2018). PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины*. 46(2): 184–193]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.



9. Long SS. (1999). Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) — What it isn't. What is it? J Pediatr. 135: 98—101.
10. Maidannyk VG. (2013). Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall's syndrome) in children. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. Russian. 3(3): 63—74. [Майданник ВГ. (2013). Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (Синдром Маршалла) у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Россия. 3(3): 63—74].
11. Marques DP, Rocha S, Manso M, Domingos R. (2019). Periodic Fever with Pharyngitis, Aphthous Stomatitis and Cervical Adenitis Syndrome: A rare cause of fever in adults. Eur J Case Rep Intern Med. 6:001041.
12. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. (1987). Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 110(1): 43—46. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80285-8.
13. Perko D, Debeljak M, Toplak N et al. (2015). Clinical features and genetic background periodic fever syndrome of the aphthous stomatitis with, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. Mediators Inflamm. 293417.
14. Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. (2012). Auto-inflammatory syndromes as a «new» multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. Pediatria. Russian. 91(5): 120—132. [Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. (2012). Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия. Россия. 91(5): 120—132].
15. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P et al. (2011). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA. 108(17): 7148-7153. doi: 10.1073/pnas.1103681108
16. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. (1999). Periodic fever syndrome in children. J Pediatr. 135(1): 15—21.
17. Wiesik-Szewczyk E, Wolska-Kusnier B, Jahnz-Rozyk K. (2019). Reumatologia. 57(5): 292—296.

#### Відомості про авторів:

**Хапченкова Дар'я Сергіївна** — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ; асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

**Дубина Сергій Олександрович** — к.мед.н., доц., зав. каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <http://orcid.org/0000-0003-0721-0855>.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.

## УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

### Зміни в оформленні списку літератури

**Перший (основний) варіант** наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Другий варіант** повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

### Приклади оформлення джерел літератури

#### Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

#### Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

#### Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

#### Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.