Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

УДК 616-056.3:616-053.2

І.С. Марков[1,2], А.І. Марков[1,2,3], І.Ю. Серякова[3], С.О. Крамарьов[3], В.В. Євтушенко[3], Н.С. Кириця[3], В.О. Шадрін[3], О.О. Воронов[3]

Клінічні та мікробіологічні особливості PFAPA-подібних рецидивних фебрильних епізодів у дітей: двоцентрове описове дослідження

[1]Клініка Вітацелл, м. Київ, Україна

[2]Клініка Маркова, м. Київ, Україна

[3]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2026). 3(155): 17-25; doi 10.15574/SP.2026.3(155).1725

For citation: Markov IS, Markov AI, Seriakova IYu, Kramarov SO, Yevtushenko VV, Kyrytsia NS et al. (2026). Clinical and microbiological features of PFAPA-like recurrent febrile episodes in children: a two-center descriptive study. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(155): 17-25. doi: 10.15574/SP.2026.3(155).1725.

Мета – встановити етіологічне походження синдрому Маршалла і періодичної лихоманки.
Матеріали і методи. Проведено двоцентрове ретроспективне описове дослідження за участю 721 дитини віком від грудного до 14 років із рецидивними фебрильними атаками, які обстежувалися у 2009–2020 рр. Контрольні групи становили 205 здорових дітей грудного віку та 70 здорових дорослих.
Результати. Попередній діагноз синдрому Маршалла встановлено у 14 дітей. У всіх пацієнтів із фебрильними атаками та ознаками PFAPA-синдрому виявлено вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках і носоглотці. У 73,6% випадків діагностовано нефродисбактеріоз без клінічних та лабораторних ознак запалення нирок.
Висновки. Фебрильні атаки в дітей супроводжувалися типовими проявами PFAPA-синдрому та системними симптомами інтоксикації. Отримані дані свідчать про можливий зв'язок локальних проявів із хронічною інфекцією носоглотки, а рецидивної лихоманки — із синдромом хронічної бактеріальної інтоксикації, асоційованим із персистуючим бактеріальним вогнищем у нирках.
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Отримано інформовану згоду від батьків дітей.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: фебрильна атака, синдром Маршалла, PFAPA-синдром, нефродисбактеріоз, синдром хронічної бактеріальної інтоксикації.

Clinical and microbiological features of PFAPA-like recurrent febrile episodes in children: a two-center descriptive study

I.S. Markov[1,2], A.I. Markov[1,2,3], I.Yu. Seriakova[3], S.O. Kramarov[3], V.V. Yevtushenko[3], N.S. Kyrytsia[3], V.O. Shadrin[3], O.O. Voronov[3]

[1]Vitacell Clinic, Kyiv, Ukraine
[2]Markov Clinic, Kyiv, Ukraine
[3]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim – to establish the etiological origin of Marshall syndrome and the periodic fever.
Materials and methods. A two-center retrospective descriptive study was conducted involving 721 children aged from infancy to 14 years with recurrent febrile seizures, who were examined in 2009–2020. The control groups consisted of 205 healthy infants and 70 healthy adults.
Results. A preliminary diagnosis of Marshall syndrome was established in 14 children. All patients with febrile attacks and signs of PFAPA syndrome had foci of chronic bacterial infection in the kidneys and nasopharynx. In 73.6% of cases, nephrodysbacteriosis was diagnosed without clinical and laboratory signs of kidney inflammation.
Conclusions. Febrile attacks in children were accompanied by typical manifestations of PFAPA syndrome and systemic symptoms of intoxication. The data obtained indicate a possible connection of local manifestations with chronic nasopharyngeal infection, and recurrent fever with chronic bacterial intoxication syndrome associated with persistent bacterial focus in the kidneys.
The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the patients
The authors declare no conflict of interest.
Keywords: febrile attack, Marshall syndrome, PFAPA-syndrome, nephrodysbacteriosis, chronic bacterial intoxication syndrome.

Синдром Маршалла, відомий також як PFAPA-синдром (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis), належить до групи аутозапальних захворювань (АЗЗ) дитячого віку, що проявляються рецидивною періодичною лихоманкою в поєднанні з афтозним стоматитом, фарингітом і шийним лімфаденітом. Цей клінічний феномен уперше описано G.S. Marshall та співавт. у 1987 р. як новий синдром без циклічної нейтропенії та відставання в рості й розвитку, що виділяє його серед інших періодичних температурних розладів у дітей [5,18,19].

PFAPA-синдром є найчастішим серед первинних АЗЗ у дітей і охоплює значну частину випадків невідомої періодичної лихоманки у віці від 1 до 5 років. Хоча етіологія захворювання залишається недостатньо вивченою, сучасні дослі-

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

дження показують, що його патогенез пов'язаний із модифікацією імунної відповіді та нейтрофільною активацією, а не з відомими моногенними мутаціями, хоча в частини пацієнтів описані варіанти в генах, що можуть впливати на запальну відповідь [9].

Основною характеристикою синдрому є повторні раптові напади високої температури тіла (38–41°C), що виникають із періодичністю від 3 до 7 тижнів. Ці епізоди часто супроводжуються афтозним стоматитом, фарингітом і шийним лімфаденітом. Повний набір ознак, що дав назву синдрому, спостерігається менш ніж у половині випадків. До діагностичних критеріїв захворювання належать перелічені вище клінічні симптоми, а також терміни початку захворювання в ранньому віці (до 5 років), безсимптомні інтервали, повна відсутність симптомів між нападами захворювання, нормальне зростання і розвиток дитини [3].

Синдром Маршалла характеризується регулярним, чітко окресленим рецидивним перебігом, і майже в половини пацієнтів батьки можуть передбачити час наступного епізоду. Напади лихоманки є самообмежувальними і зазвичай тривають 3–6 діб. Захворювання не асоціюється з довгостроковими ускладненнями і в більшості дітей регресує з віком, хоча інколи може зберігатися або рецидивувати в дорослих. Швидке купірування нападу одноразовим застосуванням кортикостероїдів свідчить про імунозапальний, а не інфекційний механізм захворювання. Під час епізодів відбувається транзиторна активація імунної системи з розвитком системного запалення, яке повністю зникає в міжнападовий період [2,4,22].

Епізоди захворювання зазвичай мають самообмежувальний перебіг і минають протягом 3–7 діб без специфічного втручання. Фармакотерапія застосовується переважно для зменшення інтенсивності клінічних проявів під час гострої фази. Застосування одноразової дози кортикостероїдів, найчастіше преднізолону, у дозі 1–2 мг/кг маси тіла (але не більше 60 мг) на початку нападу зазвичай швидше купірує симптоми упродовж кількох годин і полегшує перебіг епізоду. Водночас суттєвим обмеженням такого підходу є можливе зменшення тривалості безсимптомних інтервалів між нападами, що спостерігається приблизно у 19–50% пацієнтів. Після відміни глюкокортикоїдної терапії частота нападів повертається до вихідного рівня. Застосування антибактеріальних засобів і жарознижувальних препаратів, як правило, не забезпечує значущого клінічного ефекту. Аналіз даних літератури свідчить, що для PFAPA-синдрому характерні не лише труднощі встановлення діагнозу, але й тривале застосування нераціональних терапевтичних підходів, які не призводять до очікуваного позитивного результату. Як альтернативу медикаментозному лікуванню розглядають хірургічне втручання, зокрема тонзилектомію, однак навіть такі радикальні методи не завжди забезпечують стійке клінічне поліпшення. У багатьох випадках видалення піднебінних мигдаликів і/або аденоїдів, подібно до застосування глюкокортикоїдів, не запобігає виникненню наступних епізодів фебрильної лихоманки [2,6,9,23].

Протягом останніх десятиліть спадкові АЗЗ привертають зростаючу увагу як дослідників, так і практичних лікарів. Для всіх відомих форм АЗЗ характерним є рецидивний перебіг із повторюваними епізодами лихоманки та системного запалення, що супроводжуються іншими клінічними проявами, які мають відносно сталий характер. Відповідно до сучасних уявлень, АЗЗ належать до первинних імунодефіцитних станів, розвиток яких зумовлений генетично детермінованими порушеннями регуляції запальної відповіді і відбувається за відсутності інфекційного агента. Значна частина АЗЗ дебютує в дитячому віці, характеризується тяжким перебігом і несприятливим прогнозом [1].

Водночас PFAPA-синдром, який є одним із найпоширеніших АЗЗ у дітей, становить виняток, оскільки відзначається доброякісним перебігом і зазвичай завершується повним одужанням. На думку більшості дослідників, регулярність і стереотипність фебрильних епізодів при PFAPA можуть свідчити про порушення механізмів імунної регуляції, що розглядається як один із ключових патогенетичних чинників розвитку цього АЗЗ [2,7].

Більшість дослідників вважає, що в основі PFAPA-синдрому лежить генетично детермінована дисрегуляція вродженого імунітету, хоча тип успадкування і конкретний мутантний ген не відомі. Патогенез захворювання пов'язують із надмірним продукуванням прозапальних цитокінів (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-12p70 та ін.), рівні яких підвищуються як під час нападів, так і в періоди ремісії, що свідчить про персистуюче субклінічне

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

запалення. Водночас у пацієнтів не виявлено ознак аутоімунної відповіді, а специфічні біомаркери PFAPA-синдрому досі не визначені. Частий збіг дебюту захворювання з початком відвідування дітьми організованих колективів зумовлює тривале помилкове віднесення таких пацієнтів до групи дітей, що часто хворіють (ДЧХ), і, як наслідок, їх необґрунтоване і малоефективне медикаментозне лікування. Отже, етіологія, діагностичні критерії та оптимальні підходи до лікування PFAPA-синдрому залишаються до кінця не з'ясованими [8,10,15,20,21].

В одному дослідженні нами поставлено за мету з'ясувати походження раптової, короткочасної, рецидивної лихоманки невідомої етіології, характерної для синдрому Маршалла. У 2009–2020 рр. під нашим наглядом перебували понад 5 тис. пацієнтів із синдромом хронічної бактеріальної інтоксикації (СХБІ), що розвинулися на тлі нефродисбактеріозу. Діагностичні терміни «нефродисбактеріоз», «СХБІ», а також «фебрильна атака» (ФА) і «больова атака» уперше застосовані з 2009 р., а офіційно зареєстровані у 2020 р. [11,12].

Нефродисбактеріоз розглядається як тривале безсимптомне вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках, що призводить до розвитку СХБІ. СХБІ характеризується ендотоксикозом із різноманітними системними проявами. ФА – це раптове, переважно моносимптомне підвищення температури до 38–40°С і вище, короткочасне і рецидивне, яке слабо реагує на жарознижувальні й антибактеріальні засоби, але швидко минає після дезінтоксикаційної терапії. Больова атака проявляється нападоподібним болем різної локалізації без ознак локального запалення [11,12].

До статистичного аналізу залучено 4500 імунокомпетентних пацієнтів із СХБІ. Порушення температурного режиму відзначали у 88,9% хворих, з них майже половину становили діти. У дітей переважали затяжний субфебрилітет (61,8%) і раптова періодична лихоманка (36,9%). Доведено, що такі фебрильні епізоди мають токсичне, а не інфекційне походження і пов'язані з нефродисбактеріозом [15–17].

Також показано, що клінічна картина ДЧХ передбачає три взаємопов'язані стани: часті респіраторні інфекції, рецидивні гнійно-запальні захворювання і токсичні прояви СХБІ. При цьому в частини дітей ФА поєднується з афтозним стоматитом і шийною лімфаденопатією, що зближує ці прояви з клінікою PFAPA-синдрому [13,14].

Мета дослідження – встановити етіологічне походження PFAPA-синдрому та періодичної лихоманки, яка є основною ознакою цього патологічного стану.

Матеріали і методи дослідження

Провели двоцентрове ретроспективне описове дослідження на базі двох спеціалізованих клінік – клініки Маркова і клініки Вітацелл. До основної групи залучили 721 дитину віком від грудного віку до 14 років, які упродовж 2009–2020 рр. зверталися на консультацію до клінік зі скаргами на порушення температурного режиму, зокрема, на раптову високу лихоманку невстановленого походження, із них 205 (28,4%) дітей віком до 2 років, 263 (36,5%) – віком від 3 до 6 років, 253 (35,1%) – віком від 7 до 14 років.

Усіх пацієнтів обстежили бактеріологічно культуральним методом із використанням відповідних поживних середовищ. У всіх випадках зробили баквисіви мазків із носа і горла та сечі, а за клінічними показаннями, додатково – з рота, язика, вогнищ стоматиту на слизових оболонках, ясен, слизу з носа, харкотиння, виділень із вуха, зі шкіри, кон'юнктиви. Бактеріологічне підтвердження діагнозів нефродисбактеріозу та СХБІ в плановому порядку виконали шляхом посіву ранкової теплої сечі (тричі 3 дні поспіль), що зазвичай проводили в домашніх умовах із використанням відповідних приладів «Diaslide®DS-101» і «DS-105» (Novamed, Ізраїль) із нанесеними на них поживними середовищами агару CLED, агару Мак-Конкі та хромогенного агару UriSelect. У разі росту культур мікроорганізмів їх пересівали на чашки Петрі з такими поживними середовищами як м'ясопептонний агар (МПА) з додаванням 5% крові, середовище Ендо, агар Сабуро, агар Мюллер–Хінтон (для ідентифікації бактерій роду *Pseudomonas*) та деякі інші і продовжували стандартну процедуру ідентифікації виділених культур. Сечу для бактеріологічного обстеження отримували природним шляхом без використання інвазивного методу катетеризації сечового міхура. Крім того, 115 (15,9%) дітям із ФА (переважно під час підвищення температури в перші 2–3 доби фебрильного нападу) провели посів крові на стерильність на два поживні середовища: на «Подвійне середовище», що складається зі скошеного у флаконі 100 мл живильного агару та

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

Таблиця 1

Додаткові клінічні прояви захворювання в дітей (n=721) із фебрильними атаками (раптовою високою лихоманкою, що повторюється)

Клінічні прояви	Діти з фебрильними атаками (n=721)			Усього
	віком до 2 років, n=205 (28,4%)	віком від 3 до 6 років, n=263 (36,5%)	віком від 7 до 14 років, n=253 (35,1%)	
Озноб	9/205 (4,4%)	65/263 (24,7%)	80/253 (31,6%)	154/721 (21,3%)
Стоматит	39/205(19,6%)	73/263 (27,8%)	30/253 (11,6%)	142/721 (19,7%)
Фарингіт	73/205 (35,6%)	126/263 (47,9%)	112/253 (44,2%)	311/721 (43,1%)
Хронічний тонзиліт	115/203 (56,7%)	168/248 (67,7%)	197/243 (81,1%)	480/694 (69,2%)
Аденоїди	43/205 (21,0%)	81/263 (30,8%)	36/253 (14,2%)	160/721 (22,4%)
Збільшення лімфовузлів	203/205 (99,0%)	261/263 (99,2%)	251/253 (99,2%)	715/721 (99,2%)
Головний біль	-	62/263 (23,6%)	92/253 (36,4%)	154/516 (29,8%)
Біль у горлі	-	86/263 (32,7%)	104/253 (41,1%)	190/516 (36,8%)
Біль у животі	-	71/263 (27%)	51/253 (20,2%)	122/516 (23,6%)
Біль у суглобах	-	61/263 (23,2%)	49/253 (19,4%)	110/516 (21,3%)
Біль у м'язах	-	0 (0%)	19/253 (7,5%)	19/253 (7,5%)
Слабкість, швидка втомлюваність	-	47/263 (17,9%)	90/253 (35,6%)	137/516 (26,6%)
Сонливість	-	0 (0%)	47/253 (18,6%)	47/253 (18,6%)
Дратівливість, перепади настрою	-	30/263 (11,4%)	45/253 (17,8%)	75/516 (14,5%)
Інтоксикаційні тіні, набряки під очима	138/205 (67,3%)	194/263 (73,8%)	236/253 (93,3%)	568/721 (78,8%)
Підвищена пітливість	71/205 (34,6%)	98/263 (37,3%)	108/253 (42,7%)	277/721 (38,4%)
Блювання	38/205 (18,5%)	39/263 (14,8%)	21/253 (8,3%)	98/721 (13,7%)
Свербіж шкіри та слизових оболонок	40/205 (19,5%)	47/263 (17,9%)	31/253 (12,3%)	118/721 (16,4%)
Бактеріальні токсикодермії	59/205 (28,8%)	105/263 (39,9%)	83/253 (32,8%)	247/721 (34,3%)

Примітки: «–» – дані відсутні, оскільки оцінювання відповідного клінічного симптому в дітей віком до 3 років не проведено. Для цих показників відсотки розраховано від 516 дітей, для решти – від 721 дитини. Для показників хронічний тонзиліт, біль у м'язах і сонливість інформація була доступна в 694 і 253 дітей, відповідно, тому відсотки розраховано від цієї кількості.

100 мл 10-відсоткового глюкозного бульйону (приготованого на живильному бульйоні), і середовище для контролю стерильності (тіогліколеве середовище).

До контрольних груп бактеріологічного обстеження мазків із носа та горла, а також теплої сечі (тричі, 3 дні поспіль) залучено 205 клінічно здорових малюків грудного віку (від 3 до 12 місяців), яких принесли в клініку на планове профілактичне щеплення (група 1), і 70 здорових дорослих (30 (42,9%) жінок, 40 (57,1%) чоловіків) віком від 20 до 65 років (група 2).

Також виконали загально клінічні обстеження, які включали загальні аналізи крові, сечі, калу та ін., за клінічними показаннями – біохімічне обстеження (біохімічний аналізатор «Beckman–CoulterAU480», США) печінкових і ниркових проб, білкових фракцій і ревмопроб, глюкози та глікованого гемоглобіну, обміну ліпідів, вітамінів, мікроелементів та ін.

Для статистичної обробки використали програмне забезпечення STATA 12. Для описової статистики кількісних показників застосували середнє арифметичне, розподіл якісних ознак навели у відсотках (%).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і з дотриманням сучасних принципів доказової медицини та біоетики. Роботу схвалено локальним етичним комітетом клінік. Отримано інформовану згоду від батьків і дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки основною клінічною ознакою синдрому Маршалла є раптова недовготривала висо-

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

ка лихоманка (ФА), що повторюється, цей симптом обрано за основу для клінічного аналізу.

Фебрильну атаку токсичного походження, пов'язану з формуванням локально безсимптомного вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках, спостерігали в 721 дитини, що часто хворіє. Серед школярів, які потрапили під нагляд у шкільному віці, у 143 (19,8%) випадках перші порушення температурного режиму, насамперед ФА, почали відзначати ще в ранньому і дошкільному віці. Тобто загалом у 611 (84,7%) дітей ФА уперше з'явилася у віці до 7 років, що відповідало одному з основних клінічних критеріїв діагнозу синдрому Маршалла.

У більшості дітей ФА була короткочасною: до 1–2 діб тривала у 443 (61,4%) випадках, 3–5 діб – у 240 (33,3%), до 5–7 діб – лише в 38 (5,3%) дітей. За клінічними проявами вона нагадувала ефемерну лихоманку, однак у 544 (75,5%) випадків мала рецидивний характер. Найчастіше напади повторювалися кожні 3–7 тижнів у 341 (62,7%) дитини, рідше – кожні 8–12 тижнів – у 179 (32,9%), 2–3 рази на рік – лише у 24 (4,4%) дітей. При інтервалі 3–7 тижнів майже в третини дітей батьки могли точно прогнозувати день наступного нападу. У 450 (62,4%) випадків ФА виникла на тлі або супроводжувалася затяжним субфебрилітетом.

Тип лихоманки при ФА був варіабельним: у 417 (57,8%) випадків переважала ремітуюча лихоманка з добовими коливаннями до 1°С без нормалізації температури, у 234 (32,5%) – інтермітуюча зі зниженням до норми і повторним підвищенням. Температурні коливання зазвичай не залежали від лікування. Інші типи лихоманки спостерігалися рідко – у 70 (9,7%) випадків.

Фебрильна атака майже завжди супроводжувалася додатковими симптомами, які формували сталу клінічну картину захворювання і повністю або частково нагадували класичний синдром Маршалла. У таблиці 1 наведено додаткові клінічні симптоми, які відображали клінічний образ ДЧХ із домінуванням рецидивних гнійно-запальних захворювань ротоглотки і симптомів СХБІ, насамперед порушень температурного режиму з рецидивними ФА.

За даними таблиці 1, основні ознаки синдрому Маршалла часто були в дітей із ФА. У 715 (99,2%) дітей відзначали збільшення лімфатичних вузлів шийної групи (переважно передньо- і задньошийних, підщелепних), здебільшого I–II ступеня, рухливих і малоболючих. Фарингіт виявляли в 311 (43,1%) дітей, стоматит – 142 (19,7%). У більшості дітей був хронічний тонзиліт — 480 (69,2%), який під час ФА часто загострювався; у 160 (22,4%) дітей також діагностували аденоїди.

У 27 (3,7%) дітей переважно дошкільного та шкільного віку із хронічним тонзилітом та в 70 (9,7%) з аденоїдами на попередніх етапах спостереження та лікування у зв'язку рецидивною високою температурою провели тонзилектомію і/або аденоїдектомію, які ніяк не вплинули на перебіг захворювання, напади короткочасної лихоманки продовжувалися.

Майже третина дітей скаржилися на головний біль — 154 (29,8%), біль у животі — 122 (23,6%), біль у горлі — 190 (36,8%), біль у суглобах — 110 (21,3%). Біль у м'язах відзначали у 19 (7,5%) дітей шкільного віку. Слід зазначити, що больовий синдром різної локалізації був достатньо типовою ознакою в дітей із ФА та інколи набував домінуючого нестерпного характеру з рецидивним нападоподібним перебігом, що нагадувало больову атаку невідомого походження.

Клінічний перебіг ФА в обстежених нами пацієнтів нерідко супроводжували такі прояви СХБІ, як слабкість і підвищена втомлюваність — 137 (26,6%), сонливість — 47 (18,6%) (переважно в дітей шкільного віку), дратівливість, перепади настрою та психоемоційна збудженість, некерованість поведінки — 75 (14,5%), підвищена пітливість — 277 (38,4%), інколи — блювання, не пов'язане з харчовим отруєнням, — 98 (13,7%). Достатньо типовими в дітей із ФА були інтоксикаційні тіні та набряки під очима — 568 (78,8%), які зберігалися і в міжрецидивні періоди під час тимчасової нормалізації температури, свербіж шкіри і слизових оболонок — 118 (16,4%), різноманітні висипання на шкірі (бактеріальні токсикодермії), які відзначали у 247 (34,3%) дітей. Отже, за даними таблиці 1, тільки близько 25% симптомів пов'язані із запальним процесом у ротоглотці. Переважна більшість клінічних проявів, що супроводжували ФА, не мали прямого етіологічного або патогенетичного відношення до хронічних фарингіту, тонзиліту, рецидивного стоматиту та збільшення шийних лімфовузлів, оскільки були іншого походження.

Зміни загального аналізу крові в дітей із ФА мали неспецифічний, але типовий характер. У 275 (38,1%) випадків відзначали помірний лей-

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

Таблиця 2

Результати бактеріологічного обстеження теплої сечі пацієнтів (n=721) із фебрильними атаками на тлі нефродисбактеріозу / синдрому хронічної бактеріальної інтоксикації, абс. (%)

Найменування виділених уринокультур	Загальна кількість виділених штамів (n=1123)	Виділення штамів у пацієнтів із фебрильними атаками (n=721)
Enterococcus faecalis	398 (35,4)	398 (55,2)
Enterococcus faecium	37 (3,3)	37 (5,1)
Enterococcus durans	18 (1,6)	18 (2,5)
Escherichia coli	248 (22,1)	248 (34,4)
Klebsiella pneumonia	70 (6,2)	70 (9,7)
Klebsiella oxytoca	6 (0,53)	6 (0,8)
Proteus mirabilis	28 (2,5)	28 (5,4)
Proteus vulgaris	12 (1,1)	12 (1,7)
Enterobacter aerogenes	17 (1,5)	17 (2,4)
Enterobacter cloacae	14 (1,2)	14 (1,9)
Morganella morganii	15 (1,33)	15 (2,1)
Acinetobacter lwoffii	18 (1,6)	18 (2,5)
Acinetobacter calcoaceticus	3 (0,27)	3 (0,42)
Citrobacter freundii	5 (0,44)	5 (0,69)
Citrobacter diversus	2 (0,18)	2 (0,28)
Alcaligenes faecalis	4 (0,36)	4 (0,55)
Інші ентеробактерії *(Hafnia, Serratia* та ін.)	3 (0,27)	3 (0,42)
Staphylococcus aureus	139 (12,4)	139 (19,3)
Staphylococcus haemolyticus	67 (5,97)	67 (9,3)
Streptococcus pyogenes	17 (1,5)	17 (2,4)
Pseudomonas aeruginosa	2 (0,18)	2 (0,28)

коцитоз, рідко – з нейтрофільним зсувом лейкоцитарної формули вліво; у 154 (21,4%) – лейкопенію. Провідною ознакою був відносний і абсолютний лімфоцитоз у 638 (88,5%) випадків, інколи з появою поодиноких атипових мононуклеарів. На тлі вираженого лімфоцитозу спостерігали вторинне зниження гранулоцитів, зокрема нейтрофілів; нейтропенія хворих із ФА на тлі нефродисбактеріозу та СХБІ завжди носила вторинний залежний характер і зазвичай була наслідком первинного лімфоцитозу.

У 35–40% дітей спостерігали стабільне зниження гемоглобіну та еритроцитів, у 10–15% – тромбоцитів, яке могло зберігатися роками, незважаючи на інтенсивне лікування. Лейкопенія з нейтропенією та тромбоцитопенія іноді досягали критичних рівнів, а сучасні препарати лише тимчасово поліпшували показники. Частим проявом також було підвищення швидкості осідання еритроцитів до 20–45 мм/год, що могло тривати роками при збереженні інших показників у межах норми.

У періоди між нападами температури могла зберігатися досить обмежена кількість симптомів: збільшення шийних лімфовузлів, підвищена пітливість, непостійна субфебрильна температура, інтоксикаційні тіні під очима, інколи – слабкість, підвищена втомлюваність; в аналізі крові – лімфоцитоз. Загальний стан дітей при цьому майже не змінювався, видимі провісники наступного нападу були відсутні.

У 721 дитини з ФА і клінічною картиною синдрому Маршалла при бактеріологічному обстеженні теплої сечі виявили уринокультури різних

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

бактерій. По 1 штаму виділили у 377 (52,3%) випадків, по 2 штами – у 286 (39,7%) пацієнтів, по 3 штами – у 58 (8,0%) хворих. Загалом виявили 1123 штами, що підтвердило наявність у всіх пацієнтів хронічного вогнища бактеріальної інфекції в нирках.

У 531 (73,6%) дітей діагностували локально безсимптомний нефродисбактеріоз без ознак запалення в нирках. У 162 (22,5 %) відзначали латентний хронічний пієлонефрит із прихованою протеїнурією, лейкоцитурією і циліндрурією. У 28 (3,9%) виявили збудники хронічного пієлонефриту на етапі маловиразного загострення. Як зазначали раніше [15], саме вогнище хронічної бактеріальної інфекції в нирках призводило до розвитку СХБІ із домінуючим порушенням температурного режиму організму токсичного характеру із розвитком ФА.

У таблиці 2 наведено результати бактеріологічного обстеження теплої сечі 721 дитини з раптовою високою короткочасною рецидивною лихоманкою токсичного походження та з іншими клінічними симптомами, сукупність яких вкладалася в діагноз синдрому Маршалла.

За даними таблиці 2, основними збудниками ФА на тлі СХБІ були ентерококи і кишкова паличка. Ентерококи виділили в 453 (62,8%) дітей, із них переважав *Enterococcus faecalis* – 398 (87,8%). Кишкову паличку виявили в 34,4% випадків. Разом ці дві бактерії становили майже $^{2}/_{3}$ усіх виділених штамів і були присутні у 701 (97,2%) хворих.

Другою за частотою групою бактерій у дітей із ФА були стафілококи – 206 (18,4%) штамів, ізольованих від 206 (28,6%) хворих. Переважав *Staphylococcus aureus*: його кількість становила $^{2}/_{3}$ (139 (67,5%) випадків) усіх виділених стафілококів, що майже удвічі перевищувало кількість штамів *Staphylococcus haemolyticus* — 67 (32,5%). У структурі всіх виділених уринокультур частка *Staphylococcus aureus* становила 19,3%, а *Staphylococcus haemolyticus* — 9,3%. *Streptococcus pyogenes* виділяли поодиноко — 17 (1,5%) штамів. Стафілококи зазвичай потрапляють у сечостатеву систему з носоглотки та мигдаликів і можуть домінувати у вогнищі нефродисбактеріозу, спричиняючи СХБІ з порушеннями температури.

Наступну за стафілококами клінічно суттєву етіологічну сходинку займали клебсієли – 76 (6,8%) штамів – переважно за рахунок *Klebsiella pneumonia*, яку виділили у 70 (9,7%) хворих. Достатньо часто виділяли також протеї — 40 (3,6%) штамів, ізольованих у 51 (7,1%) хворого (*Proteus mirabilis* та *Proteus vulgaris*), рідше — ентеробактери (*Enterobacter aerogenes* та *Enterobacter cloacae*) — 31 (2,8%) штам, виділений у 31 (4,3%) хворого, а також морганели (*Morganella morganii*) — 15 (1,3%) штамів, виділених у 15 (2,1%) хворих.

За даними таблиці 2, іншу незначну групу ентеробактерій становили уринокультури ацинетобактерів (переважно *Acinetobacter lwoffii*) — 21 (1,9%) штам, виділений у 21 (2,9%) хворого; цитробактерів (частіше *Citrobacter freundii*) — 7 (0,6%) штамів, виділених у 7 (1,0%) хворих. Зовсім у поодиноких випадках виділили 7 (0,6%) штамів *Alcaligenes faecalis*, гафнії та серації. Також виділено 2 (0,2%) штами синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*) у 2 (0,3%) дітей із хірургічним урологічним анамнезом.

Окремо слід зазначити, що бактеріологічне обстеження теплої сечі лише менше ніж в $^{1}/_{3}$ (31,5% дітей) випадків робили під час самої ФА на тлі підвищеної температури. Усі інші діти були бактеріологічно обстежені в міжрецидивний період. Позитивні результати із виділенням уринокультур під час зазвичай нормального самовідчуття дітей, що підтвердило нефродисбактеріоз, могло свідчити про стійкий характер вогнища хронічної бактеріальної інфекції в нирках, яке провокувало такі напади ФА.

Для оцінювання поширеності нефродисбактеріозу обстежили дві контрольні групи: 205 клінічно здорових дітей першого року життя і 70 здорових дорослих. Нефродисбактеріоз виявили в 110 (53,7%) із 205 немовлят і лише в 5 (7,1%) із 70 дорослих. Висока частота безсимптомного бактеріального носійства в дітей свідчить про раннє формування вогнища хронічної інфекції в нирках і закладання підґрунтя для подальшого розвитку ФА і проявів СХБІ, зокрема синдрому Маршалла.

Виявлення клінічно локально безсимптомного нефродисбактеріозу як постійно персистуючого вогнища СХБІ в нирках підтверджує раніше висловлену думку, що цитокіновий профіль медіаторів запалення, підвищений у сироватці крові як у періоди загострення, так і в стані ремісії, є ознакою наявності у хворих на синдром Маршалла постійного вогнища субклінічного запалення [8,20].

У дітей із ФА патогенні стафілококи домінували в носоглотковому мікробіомі: *Staphylococcus*

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

aureus виявили у 535 (74,2%), *Staphylococcus haemolyticus* – у 135 (18,7%), тобто загалом у 670 (92,9%) дітей. Частота виявлення *Staphylococcus aureus* залишалася стабільною протягом року. Окремо або одночасно зі стафілококами були стрептококи (*Streptococcus pyogenes* – 23,3%, *Streptococcus pneumoniae* – 9,8%) та різні умовно-патогенні й сапрофітні бактерії (ентерококи, *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter, Corynebacterium, Neisseria* та ін.).

У клінічно здорових дітей контрольної групи 1 золотистий стафілокок виділили з носоглотки в 131 (63,9%) із 205 дитини, серед здорових дорослих контрольної групи 2 – у 22 (31,4%) із 70, але безсимптомне носійство може тривати місяцями або роками і не потребує лікування. Отже, лікування доцільне лише у випадках, коли стафілокок проявляє патогенні властивості та зумовлює клінічні прояви, зокрема, рецидивні гнійно-запальні захворювання; за умов безсимптомного коменсального носійства терапія не показана.

У 115 (15,9%) дітей із ФА, яким під час перших 2–3 днів фебрильного нападу провели посів крові на два поживні середовища, жодного разу не виявили бактерій – кров залишалася стерильною. Це підтверджує, що висока температура при ФА не має септичного характеру, а зумовлена токсичним впливом, підтвердженим попередніми токсикологічними дослідженнями [16,17].

Висновки

У дітей із рецидивними ФА клінічна картина характеризувалася поєднанням типових проявів PFAPA-синдрому із системними симптомами інтоксикації. У всіх обстежених дітей бактеріологічно виявили уринокультури, а також високу частоту бактеріальної колонізації носоглотки. Отримані результати дають змогу припустити, що локальні прояви захворювання можуть бути асоційовані з хронічною бактеріальною інфекцією носоглотки, тоді як рецидивні ФА і системні прояви – із синдромом хронічної бактеріальної інтоксикації, пов'язаним із персистуючим бактеріальним вогнищем у нирках.

Роботу проведено за рахунок ресурсів авторів проєкту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. An J, Marwaha A, Laxer RM.(2024). Autoinflammatory Diseases: A Review. J Rheumatol.;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209.
2. Anselmi F, Dusser P, Kone-Paut I. (2025). Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome in Children-From Pathogenesis to Treatment Strategies: A Comprehensive Review. Paediatr Drugs,27(5):575-592. doi: 10.1007/s40272-025-00699-1
3. Batu ED. (2019). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol Int. 39(6):957-970. doi: 10.1007/s00296-019-04257-0.
4. Batu ED, Sener S, Rodrigues M, Vinit C, Hofer F, Laskari K, et al. (2025). Corticosteroid use in PFAPA syndrome: clinical practice data from the JIR-CliPS Survey Study and a comprehensive literature review. Rheumatology (Oxford);64(6):3787-3796. doi: 10.1093/rheumatology/keaf036.
5. Burbela EI, Dutchak OM, Rohalska YaV, Volianska LA. (2024). The level of awareness of the medical community with Marshall syndrome (PFAPA). Modern Pediatrics. Ukraine; 6(142): 35-41. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).3541
6. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. (2019). Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database Syst Rev,12(12):CD008669. doi: 10.1002/14651858.CD008669.pub3.
7. Gómez-Caverzaschi V, Yagüe J, Espinosa G, et al. (2024). Disease phenotypes in adult patients with suspected undifferentiated autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Clinical and therapeutic implications. Autoimmun Rev;23(7-8):103520. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103520.
8. Kaynak D, Yildiz M, Sahin S, Haslak F, et al. (2023). NLRP3 gene variants and serum NLRP3 levels in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. Clin Rheumatol; 42(1):245-251. doi: 10.1007/s10067-022-06370-1.
9. Khapchenkova DS, Dubyna SO. (2020). PFAPA syndrome: a literature review and own clinical observation.Modern Pediatrics. Ukraine.6(110): 57-61. [Хапченкова ДС, Дубина СО. (2020). PFAPA-синдром: літературний огляд та власне клінічне спостереження. Сучасна педіатрія. Україна. 6(110): 57-61]. https://doi.org/10.15574/SP.2020.110.57.
10. Luu I, Sharma A, Guaderrama M, Peru M, et al.(2020). Immune Dysregulation in the Tonsillar Microenvironment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. J Clin Immunol; 40(1):179-190. doi: 10.1007/s10875-019-00724-2.
11. Markov AI, Markov IS, (2020). The latest terminology for diagnosing chronic infectious diseases. Copyright Registration Certificate N°98661, issued by the State Intellectual Property Service of Ukraine on July 15, 2020. [Марков АІ, Марков ІС (2020).Новітнє термінологічне формулювання діагнозів хронічних інфекційних захворювань. Свідоцтво про реєстрацію авторського права N°98661. Видане Державною службою інтелектуальної власності України 15.07.2020 р.]. URL: https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1617222/.
12. Markov IS. (2011). Clinical Diary of Dr. Markov. Kyiv: Publishing House «ArtEk»: 376. [Марков ІС. (2011). Клінічні щоденники доктора Маркова. К.: Видавництво «АртЕк»: 376].
13. Markov IS, Markov AI. (2021). Clinical picture in a child who often gets sick (a new look at the origin, diagnosis and treatment). Report 1. Origin and clinical picture. Actual Infectology. 9; 4: 28-43. [Марков ІС, Марков АІ. Клінічний образ дитини, що часто хворіє (новий погляд на походження, діагностику та лікування). Повідомлення 1. Походження і клініка. Акту-

Читайте нас на сайті: https://med-expert.com.ua

альна інфектологія. 9; 4: 28-43]. https//doi.org/10.22141/2312-413X.9. 4.2021.246481.
14. Markov IS, Markov AI. (2021). Clinical picture in a child who often gets sick (a new look at the origin, diagnosis and treatment). Report 2. Diagnosis and treatment. Actual Infectology. 9; 5-6: 7-21. [Марков ІС, Марков АІ. Клінічний образ дитини, що часто хворіє (новий погляд на походження, діагностику та лікування). Повідомлення 2. Діагноз та лікування. Актуальна інфектологія. 9; 5-6: 7-21]. https//doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246691.
15. Markov IS, Markov AI. (2021). Chronic bacterial intoxication syndrome under the mask of CFS/ME. Reports 1-6 «Clinical Diagnosis: 8th International Congress on Infectious Diseases» (February 15-16, 2021, «8th Infection Congress, 2021», London, UK). Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine. 9: 32-116. URL: https://www.longdom.org/proceedings/chronic-bacterial-intoxication-syndrome-under-the-mask-of-cf-sme-59051.html.
16. Markov IS, Markov AI. (2021). Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment Part 1. Clinical picture. Actual Infectology. 9; 4: 11-19. [Марков ІС, Марков АІ. Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування. Частина 1. Клініка. Актуальна інфектологія. 9; 4: 11-19]. https//doi.org/10.22141/2312-413X.9.4.2021.246479.
17. Markov IS, Markov AI. (2021). Prolonged subfebrile condition, pyretic fever and febrile attacks of unknown genesis: new approach to diagnosis and treatment Part 2. Diagnosis and treatment. Actual Infectology. 9; 5-6: 43-53. [Марков ІС, Марков АІ. (2021). Затяжний субфебрилітет, фебрильні лихоманки та фебрильні атаки неясного генезу: новий підхід до діагностики та лікування. Частина 2. Діагностика та лікування. Актуальна інфектологія. 9; 5-6: 43-53]. https//doi.org/10.22141/2312-413X.9. 5-6.2021.246696.
18. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lauton AR.(1987). Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthousstomatitis. J. Pediatr. 110(1): 43-46. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80285-8.
19. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR.(1989). PFAPA syndrome. Pediatr Infect Dis J; 8(9): 658-9. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026
20. Nakano S, Kondo E, Iwasaki H, Akizuki H et al. (2021). Differential cytokine profiles in pediatric patients with PFAPA syndrome and recurrent tonsillitis. J Med Invest; 68(1.2):38-41. doi: 10.2152/jmi.68.38.
21. Sangiorgi E, Rigante D. (2022).The Clinical Chameleon of Autoinflammatory Diseases in Children. Cells; 11(14): 2231. https://doi.org/10.3390/cells11142231.
22. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. (2021). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg; 7(3): 166-173. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.05.004.
23. Yıldız M, Haslak F, Adrovic A et al. (2022). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome: A single-center experience. Turk Arch Pediatr. 57(1): 46-52. https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2021.21229.

Відомості про авторів:
Марков Ігор Семенович – д.мед.н., лікар-інфекціоніст клініки Вітацелл, клініки Маркова. Адреси: м. Київ, вул. Микільсько-Слобідська, 2-Б: м. Київ, вул. Р. Окіпної, 4-Б. https://orcid.org/0009-0005-6319-365X.
Марков Артем Ігорович – PhD, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця; лікар-інфекціоніст клініки Вітацелл, клініки Маркова. Адреси: м. Київ, вул. Микільсько-Слобідська, 2-Б; м. Київ, вул. Р. Окіпної, 4-Б. https://orcid.org/0000-0002-3186-6953.
Серякова Ірина Юріївна – PhD, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0002-2793-6584.
Крамарьов Сергій Олександрович – д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0003-2919-6644.
Євтушенко Віталій Вячеславович – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0000-0002-6610-8394.
Кириця Наталія Сергіївна – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0009-0006-5079-0292.
Шадрін Валерій Олегович – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0009-0001-1228-9484.
Воронов Олександр Олександрович – к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. https://orcid.org/0009-0003-3637-9956.
Стаття надійшла до редакції 28.12.2025 р., прийнята до друку 13.04.2026 р.