PANDAS - МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

PANDAS- INTERDISCIPLINARY PROBLEM

Заяева Анна Анатольевна, Кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, E-mail: anya.alekseeva@gmail.com

Жабура Мария Олеговна, Студент 4 курса, педиатрический факультет, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь

Шостаковская Анастасия Сергеевна, Студент 4 курса, педиатрический факультет, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, E-mail: Nastyashost@gmail.com

Zayaeva Anna Anatolyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural unit) of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky ", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol, E-mail: anya.alekseeva@gmail.com

Zhabura Maria Olegovna, 4th year student, Faculty of Pediatrics, Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural unit) of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky ", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol

Shostakovskaya Anastasia Sergeevna, 4th year student, Faculty of Pediatrics, Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural unit) of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky ", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol, E-mail: Nastyashost@gmail.com

Аннотация:

Детское аутоиммунное нервно-психическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией **(PANDAS)-**это расстройство которое вызывается β-гемолитическим стрептококком группы А. Синдром является междисциплинарной проблемой, которая требует срочного решения, так как до сих пор PANDAS не входит в МКБ-10 и DSM-IV, а так же по причине отсутствия серьезных контролируемых исследований не имеет протоколов лечения.

Summary:

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) is a disorder caused by group A β-hemolytic streptococcus.The syndrome is an interdisciplinary problem that requires an urgent solution, since PANDAS is still not included in the ICD-10 and DSM -IV, as well as due to the lack of serious controlled studies, does not have treatment protocols.

Ключевые слова: стрептококковая инфекция,стрептатест, нейропсихиатрический синдром, обсессии, компульсии.

Keywords: streptococcal infection, streptatests, neuropsychiatric syndrome, obsessions, compulsions.

Введение:

Развитие PANDAS- обуславливают раннее перенесенные заболевания, этиологическим фактором в развитии которых является β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Данный возбудитель имеет тенденцию к сохранению в организме вне острой инфекции, что создает условия для возникновения частых рецидивов, которые повышают риск развития аутоиммунных поражений.

Частота встречаемости данного расстройства 1:200. Чаще болеют мальчики, и соотношение с девочками составляет 2,6-4,7:1. В развитии аутоиммунных заболеваний важную роль играет продукция ряда токсинов: стрептолизина, стрептокиназы А, стрептокиназы В, гиалуронидазы, гемолизина, дезоксирибонуклеазы.

Выделяют поверхностные и инвазивные формы заболеваний, которые связаны с БГСА. Поверхностные формы: ангина, рожистое воспаление, фарингит. Инвазивные формы: миозиты, менингиты, энокардиты, некротизирующий фасциит, послеродовое септическое воспаление. Токсин-опосредованные формы: скарлатина, токсический шок. [1]

Следует дифференцировать PANDAS с PANS-синдромом. PANS-синдром расшифровывается как «детский нейропсихиатрический синдром с острым началом», который является первоначально синдромальным диагнозом, а в дальнейшем уточняется этиологический фактор. Его часто сравнивают с «лихорадкой неясного генеза»: при более детальном исследовании выявляется причина (опухоль, инфекции). Так и при развитии у ребенка нейропсихиатрической симптоматики, при исследовании может выявляться системное воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, или например PANDAS-синдром.

Спектр неврологических и психиатрических симптомов, которые имеют аутоиммунную этиологию и связаны со стрептококковой инфекцией, шире, чем одна хорея, которая входит в критерии ревматической лихорадки. Зная о других характерных симптомах, врач может правильно их квалифицировать и отнести именно к тому заболеванию, которое их вызвало. Порой неврологическая симптоматика возникает «на пустом месте» и типичные признаки постстрептококкового заболевания не проявляют себя, в связи с чем соответствующая инфекция выявляется только ретроспективно. Для того, чтобы шире охватить спектр нейропсихиатрических нарушений, которые связаны со стрептококковой инфекцией, и была создана концепция PANDAS-синдрома.

В настоящее время данный синдром в МКБ-10 или DSM-IV отсутствует.

Основная часть:

PANDAS-это совокупность всех нейропсихиатрических синдромов, которые имеют аутоиммунную природу, связанную с гемолитическим стрептококком, но не подходят под критерии классической хореи Сиденгама. PANDAS имеет острое течение и развивается преимущественно у детей препубертатного возраста ,в отличии от классической хореи, для которой характерен возраст 5-8 лет. Оба заболевания характеризуются наличием обсессивно-компульсивного расстройства. Наиболее часто встречаемыми проявлениями PANDAS являются обсессии-навязчивые мысли и компульсии-неконтролируемые действия. Данные состояния возникают периодично, значительно снижают качество жизни пациента, и могут сочетаться с двигательной гиперактивностью, хорееподобными гиперкинезами, эмоциональной лабильностью, импульсивностью, проблематичным засыпанием [2].

Этиология ОКР и тиков при PANDAS неизвестна, однако считается, что их развитие связано с постстрептококковым аутоиммунитетом по аналогии с хореей Сиденгама (ревматическая хорея).

Рабочая гипотеза патогенеза PANDAS-синдрома: при инфицировании восприимчивого организма БГСА происходит формирование антител к стрептококку, и данные антитела перекрестно реагируют с клеточными компонентами базальных ганглиев, преимущественно в хвостатом ядре и скорлупе. Базальные ганглии принимают важное участие в процессах высшей нервной деятельности– памяти, эмоциональных реакциях, скорости обработки информации. Поражение этих участков нервной системы обусловливает основную клиническую картину PANDAS-синдрома [3].

Считается, что наиболее возможной точкой воздействия антител являются дофаминовые рецепторы 2 типа [4]. Специалисты считают, что проникновению аутоантител в мозговую ткань способствует высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера у детей. В недавно проведенных исследованиях выявили, что холинергические интернейроны стриатума так же

являются значимой клеточной мишенью [5]. Так же есть доказательства генетической предрасположенности. Считается, что частота развития ОКР и тикоидных расстройств у близких родственников детей с PANDAS выше, чем в целом в популяции [6].

Диагностические критерии синдрома PANDAS: (3)

1) Обсессивно-компульсивное расстройство и/или наличие тикоидного расстройства.
2) Препубертатный возраст развития заболевания.
3) Острое начало и течение, которое характеризуется чередованием рецидивов и ремиссий.
4) Наличие связи с β-гемолитическим стрептококком группы А.
5) Неврологические расстройства.

Согласно DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders):

1. **Обсессивно-компульсивное расстройство и/или наличие тикоидного расстройства.**

Обсессии- представляют собой навязчивые, неконтролируемые мысли, побуждения. Больной постоянно и безуспешно пытается избавиться от тревоги, которая вызвана мыслями, с помощью столь же навязчивых и утомительных действий (компульсий). ***Тики-***это непроизвольные подергивания, которые ребенок не контролирует: моргания, сморщивание, облизывание губ, которые могут усиливаться при волнении. На структуре нервной системы аутоиммунный процесс видимым образом не сказывается и изменений на КТ и МРТ не наблюдается.При этом функциональные отклонения могут наблюдаться на электроэнцефалографии: во время бодрствования они проявляются повышенной судорожной готовностью, а на записи ночного сна — спайк-волновыми комплексами.

2. **Начало заболевания с 3 лет до пубертатного возраста.**
3. **Острое начало и течение, которое характеризуется чередованием рецидивов и ремиссий.**

Манифестация заболевания происходит через несколько недель после перенесенной БГСА инфекции. Своего максимума симптомы достигают через 1-2 дня, а затем регресс их происходит в течение 1-2 недель или месяца. Новый приступ развивается спустя несколько недель и характеризуется развитием таких же симптомов, но так же наблюдается присоединение новых , что может быть обусловлено новой волной БГСА инфекций.

4. **Наличие связи с β-гемолитическим стрептококком группы А.**

Связь с β-гемолитическим стрептококком группы А обусловлена наличием в анамнезе перенесенной ангины [7],но наличие одного эпизода перенесенной стрептококковой инфекции малоинформативно для постановки диагноза. Считается, что этот фактор имеет значение только при наличии двух и более эпизодов. Для диагностики БГСА-инфекции проводят посев отделяемого из носа, носоглотки и ротоглотки. Очень важной является своевременность выявление стрептококковой инфекции. В этом могут помочь современные стрепта-тесты, которые необходимо широко внедрять в педиатрическую практику [8]. Для подтверждения недавно перенесенной стрептококковой инфекции необходимо определить титр анти-ДНКазы В и антистрептококковых антител. Основанием для вынесения окончательного диагноза является определение как самих бактерий, так и антител к ним. Так же к диагностическим критериям относят выявление антигенов В-лимфоцитов D8/17 ,что доказывает наследственную предрасположенность к развитию ревматических заболеваний (их обнаружение свидетельствует о том, что выявляемая симптоматика является ревматической), а так же выявление антител к базальным ганглиям.

5. **Наличие нейропсихиатрических синдромов : эмоциональная лабильность, депрессия, раздражительность, агрессия, хореических гиперкинезов.**

Ребенок может становиться конфликтным, капризным, эмоционально лабильным, с эпизодами агрессии.

Лечение:

Так как данная патология остается мало изученной, особенно на территории стран СНГ, не существует клинических рекомендаций и протоколов лечения конкретно для ПАНДАС. В 2017 г. В спец-выпуске журнала «Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology» были опубликованы три руководства по лечению пациентов с PANS и PANDAS, содержащие рекомендации по использованию когнитивных и поведенческих вмешательств, иммуномодулирующей терапии и антибиотиков [9,10,11]. В 2018 году так же опубликован систематический обзор различных подходов к лечению данного синдрома [12].

1. Лечение и профилактика инфекций

Антибиотикотерапия. При проведении антибиотикотерапии препаратами первой линии при PANDAS синдроме (при наличии текущей стрептококковой инфекции) являются антибиотики пенициллинового ряда и макролиды, в частности азитромицин [13]. Однако, азитромицин должен быть использован с осторожностью у пациентов, с удлиненным QT на ЭКГ, и могут быть противопоказаны людям, принимающих препараты, которые способствуют удлинению QT (некоторые СИОЗС) [14]. Антимикробная терапия рекомендуется как высокоэффективная в большинстве случаев, независимо от наличия подтверждения стрептококковой инфекции на момент диагностики. Амоксициллин принимают в дозировке 50 мг/кг 1 раз/день, максимально 1000 мг, в течение 10 дней. При непереносимости пенициллина возможно использование цефалексина, разовая доза 20 мг/кг 2 раза/сут, максимальная разовая доза 500 мг.

Антибиотикопрофилактика. Для предотвращения рецидивов нейропсихических симптомов после возможных последующих эпизодов БГСА-инфекции следует проводить профилактику повторного инфицирования стрептококком. Профилактика инфекций может продлить ремиссию симптомов и уменьшить количество обострений PANDAS. При выборе стратегии профилактики следует основываться на клинических рекомендациях для

ревматической лихорадки, так как данное заболевание является наиболее близким по патогенезу. При этом при принятии решения должны быть соотнесены потенциальные риски и польза от применения антибактериальных препаратов. Профилактический режим должен длится минимум один или два года после снижения интенсивности исмптомов. Детям в стадии ремиссии некоторые клиницисты по желанию приостанавливают профилактический режим в летние месяцы, когда ожидается, что воздействие стрептококковой инфекции будет реже. Профилактика возобновляется по возвращении ребенка в школу. Если в течение учебного года у ребенка не проявляются симптомы, антибиотики могут быть полностью отменены следующим летом. Продолжение профилактики должно быть индивидуализировано, исходя из частоты и тяжести нервно-психических обострений, времени, прошедшего с момента предыдущего обострения, и риска воздействия стрептококковой инфекции (например, многолюдные условия, вспышки БГСАв школе) [11]. Хотя рекомендуется начальный курс противомикробного лечения для случаев, как с фактом стрептококковой инфекции, так и без, длительная вторичная антибиотикопрофилактика против стрептококковых инфекций не рекомендуется пациентам с не подтвержденной стрептококковой этиологией.

Тонзиллэктомия. На данный момент нет проспективных контролируемых исследований вляиния аденоидэктомии и тонзиллэктомии на пациентов с PANDAS. Хотя небольшие серии случаев предполагают, что улучшение может наступить после тонзилэктомии/аденоидэктомии [15], сравнительное ретроспективное исследование показало, что ни тяжесть нейропсихиатрических симптомов, ни антитела к стрептококкам не различались среди пациентов, перенесших аденоидэктомию/тонзиллэктомию [16].

Витамин D. Рецепторы витамина D присутствуют в большинстве классов иммунных клеток. Во многих исследованиях сообщается о связи между низким уровнем витамина D и повышенной частотой различных инфекций [17], включая БГСА [18]и рецидивирующий тонзиллофарингит [19]. Также есть доказательства того, что помимо своей роли в защите от инфекций, витамин D

активирует иммунорегуляторные механизмы с потенциалом подавления аутоиммунных процессов [20]. Примечательно, что включение в схему лечения витамина D3 улучшило результаты у пациентов с рассеянным склерозом, другим аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы [21]. Взятые вместе, результаты предоставляют косвенные доказательства в поддержку оптимизации уровня витамина D у детей с нервно-психическими симптомами, вызванными инфекцией. В настоящее время рекомендовано использование у пациентов с PANS витамина D3 по мере необходимости для поддержания уровня 25-гидрокси витамина D в сыворотке выше 30 нг / мл (75 нмоль / л).

2. Психиатрическая и поведенческая терапия

В лечении психических нарушений при PANDAS-синдроме очень важны преморбидные качества ребенка: если он был агрессивен, или наоборот имел суицидальные наклонности, в период болезни риски опасного поведения повышаются. По этой причине, а также если есть возможность побочных эффектов терапии, ребенка рекомендуется на время лечения поместить в стационар; в идеале у врачей соматического профиля и психиатров должна быть возможность наблюдать его одновременно. При небольшой тяжести симптомов можно ограничиться психотерапией, предпочтительно – когнитивной-поведенческой терапией (КПТ). Что касается фармакотерапии, эффективность и безопасность ни одного психоактивного препарата относительно именно PANDAS не была доказана, но они успешно применяются на практике при посиндромном лечении в соответствии с рекомендациями по лечению этих синдромов вне PANDAS. Терапевтические вмешательства могут потребовать периодической корректировки, поскольку симптомы PANDAS часто меняются в течение болезни, например, переход от тяжелой тревоги к агрессии или от эмоциональной лабильности к депрессии. Лечение антибиотиками и иммунологическими препаратами часто имеет достаточный эффект, уменьшая симптомы до приемлемого уровня или полностью устраняя их. В других случаях лечение неэффективно или новое

обострение симптомов происходит до того, как ребенок вернется к исходному уровню, что приводит к еще большему стрессу и ухудшению состояния. Учитывая вариабельность течения PANDAS, клиницисты должны с большой осторожностью реагировать на временные обострения симптомов, назначать новые препараты или увеличивать дозировки лекарств до того, как будут реализованы максимальные преимущества препарата. Рекомендуется при назначении психоактивных препаратов начинать с дозировок ¼ от типичных и с использованием расширенного восходящего титра[1].

ОКР. Средства выбора для лечения ОКР — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Флуоксетин, сертралин, флувоксамин и кломипрамин одобрены для лечения детского ОКР и имеют наибольшее количество доказательств в пользу их использование. Использование низких доз и медленное титрование сводит к минимуму риск побочных эффектов. Повышающие титры следует корректировать не чаще, чем с интервалами в 2 недели. Рекомендуется частый мониторинг, чтобы убедиться, что побочные эффекты не вызывают серьезного беспокойства. Атипичные антипсихотики, такие как рисперидон (0,125–1 мг) или арипипразол (0,5–2,0 мг), следует использовать для тяжелых случаев ОКР, которые значительно снижают качество жизни. до и во время лечения антипсихотиками нужно отслеживать динамику на ЭКГ для контроля интервала QT - чрезмерное является противопоказанием к применению данных препаратов [1].

Тики. Тики не являются показанием к фармакотерапии, если они не болезненны и не приводят к серьезной дезадаптации. Основной подход — обучение разным приемам их контролирования, например, ритмичное диафрагмальное дыхание помогает подавить вокальные тики, а взгляд вверх — мигательные [22].

Раздражительность и агрессия. Раздражительность и агрессивное поведение, особенно приступообразное — одна из опасных разновидностей психических нарушений в рамках PANDAS-синдрома; они требуют серьезных мер по обеспечению эмоционального комфорта для ребенка и безопасности для

окружающих. Эпизоды могут длиться 45–60 минут или дольше, но в течение нескольких минут после того, как ярость утихает, ребенок «возвращается» и выражает раскаяние в своей истерике, часто не зная или не помня, почему он так себя вел. В моменте отвлечение может быть одним из самых эффективных инструментов, например, использование любимых игрушек, пение, танцы, телевизор. Из лекарственных препаратов бензодиазепины (в частности лоразепам в дозах, начинающихся с 0,5 мг) могут быть самым безопасным и эффективным психотропным средством, с которого стоит начать лечение. Антипсихотические препараты или стабилизаторы настроения снижают частоту и интенсивность агрессивного поведения. Несмотря на связанные с ними побочные эффекты, они могут быть показаны детям, агрессивное поведение которых может нанести вред себе или другим, препаратыми выбора при этом являются рисперидон и арипипразол.

Тревожность. Еще одно характерное для PANDAS проявление — тревожность, в частности, приступы тревоги в отсутствие родителей.Основной метод воздействия — психотерапия, в частности КПТ. КПТ полезна как при общей тревоге, так и при тревоге разлуки и может включать получение и закрепление когнитивных навыков переоценки и решения проблем. Если треубется фармакотерапия, то могут применяться коротким курсом бензодиазепины. Могут помочь антигистаминные препараты, габапентин или клонидин; их дозировки не были установлены эмпирически, поэтому рекомендуется начинать с малых доз и постепенно увеличивать их до появления эффекта или побочных эффектов [1].

Депрессия. Дисфория и депрессивные симптомы распространенны при PANDAS, особенно на более поздних стадиях болезни [23]. При депрессии степень вмешательства строго зависит от тяжести симптомов. При легких симптомах может быть достаточно поддерживающих вмешательств, таких как индивидуальная или семейная терапия. Однако детям с глубокой депрессией, суицидальными идеями или самоповреждающим поведением требуется более интенсивное лечение. Психотерапия или психотерапия в сочетании с СИОЗС

является стандартом лечения [24]. Когда депрессивные симптомы устойчивы или ухудшаются, применяют лечение СИОЗС или бупропионом. Лекарства начинают с низкой дозы, и родителям рекомендуется следить за появлением побочных эффектов, особенно ухудшения настроения, раздражительности, возбуждения, гиперактивности, суицидальных мыслей или бессонницы. Если есть семейный анамнез по биполярному расстройству, нужно учитывать возможность развития мании на фоне лечения антидепрессантами.

Психозы. По крайней мере, 25% детей с PANDAS сообщают о слуховых, обонятельных или зрительных галлюцинациях [23]. Если это значительно ухудшает состояние, тогда могут потребоваться антипсихотические препараты, несмотря на связанные с ними побочные эффекты. Обычно они используются на короткое время для лечения острого психоза и возбуждения. При выборе лекарства следует учитывать минимизацию побочных эффектов и знать о взаимодействии с другими лекарствами. Предпочитают атипичные антипсихотики (арипипразол, оланзапин, рисперидон, кветиапин).

3. Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующее лечение PANDAS требует индивидуального подхода, при этом интенсивность терапевтического вмешательства должна соответствовать тяжести симптомов ребенка и траектории заболевания.

Легкое течение. Дети с «легким» течением PANDAS имеют клинически значимые симптомы и очевидные нарушения, но они ограничены определенными ситуациями или условиями. Симптомы ОКР могут длиться 1-2 часа, возникать с интервалами в течение дня и вызывать незначительные неудобства дома и в школе, однако они не вызывают сильного дискомфорта и не мешают общему функционированию. Наиболее подходящей терапией (после исключения инфекции) для детей легкой степени тяжести может быть «бдительное ожидание» в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией и другими поддерживающими видами терапии [9]. Если симптомы продолжаются более 2 недель (особенно если симптомы усиливаются), могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты.

Умеренно тяжелое – тяжелое течение. У детей с симптомами PANDAS от умеренной до тяжелой степени тяжести есть симптомы, которые беспокоят и ослабляют их, но не совсем ограничивают их способности. Симптомы ОКР могут занимать 50–70% времени бодрствования. Симптомы значительно мешают повседневной деятельности, но у детей бывают короткие периоды облегчения. Количество потребляемой пищи и жидкости может уменьшиться, но без развития серьезных последствий для организма. Ритуалы или тревожность разлуки могут помешать детям посещать школу, но они могут покинуть дом с близким человеком или пригласить друзей на непродолжительное время. Вспомогательные симптомы также ухудшаются и могут включать мешающие тики, поллакиурию, нарушения сна и когнитивные нарушения, включая трудности с письмом, потерю математических навыков, снижение скорости обработки информации и нарушение памяти. Эмоциональная лабильность, раздражительность и агрессия часто являются наиболее проблемными. В данном случае пероральных кортикостероидов может быть достаточно, особенно если они назначены в течение нескольких дней после появления симптомов. В ретроспективном исследовании более раннее использование стероидов было связано с более ранним временем выздоровления от обострения [25]. При более тяжелых симптомах может быть показан длительный курс кортикостероидов (с постепенным снижением дозы) или пульс-терапия. Возможно применение пульс-терапии с высокими дозами метилпреднизолона (МП) внутривенно (МП 15–30 мг / кг, максимальная доза 1 г, ежедневно в течение 3–5 дней) [25]. Однако важно помнить, что высокие дозы и длительное использование кортикостероидов связаны с большим количеством рисков, поэтому следует взвесить противопоказания и дополнительные показания к назначению ГКС (например, астма). Хорошо зарекомендовало себя внутривенное ведение иммуноглобулинов (ВВИГ). Рекомендуемая индукционная доза ВВИГ составляет 1,5–2 г / кг (максимальная доза обычно составляет 70 г) и 1-2 г / кг для последующих применений. В одном из исследований через 12 месяцев у 7 из 9 детей в группе ВВИГ

отмечено «значительное» или «очень значительное» улучшение симптомов ОКР по сравнению с исходным уровнем [26]. По опыту авторов, пациентам, получающим раннее лечение, обычно требуется только один, два или три курса высоких доз ВВИГ [10].

Экстремальное или опасное для жизни течение. У детей с крайне тяжелым течением симптомы ОКР занимают 90–100% часов бодрствования, они испытывают глубокий дистресс от разлуки, генерализованной тревоги, депрессии и эмоциональной лабильности. У детей с ограниченным приемом пищи и жидкости (обычно из-за опасений заражения, удушья, рвоты и т.д.) может развиться обезвоживание, значительная потеря веса (> 10% веса тела) и нестабильность жизненно важных функций [27]. В этих крайних случаях сопутствующие симптомы также приводят к потере трудоспособности и могут включать тяжелые регрессии поведения, когнитивные дисфункции, нарушение памяти, социальную изоляцию, крайнюю раздражительность, агрессию, эмоциональную лабильность, галлюцинации, бред, двигательные расстройства (хореатические, дистонические) и тики. Некоторые дети испытывают серьезные трудности при ходьбе или сидении без поддержки. В таких случаях первой целью терапии является обеспечение безопасности, в том числе с помощью круглосуточного наблюдения дома или в больнице. Терапевтический плазмаферез является терапией первой линии при тяжелом и опасном для жизни течение PANDAS, как самый эффективный способ, способный в короткие сроки значительно снизить тяжесть симптомов [10]. Если плазмафарез недоступен, то разумной альтернативой является комбинация пульс-терапии метилпреднизолоном и ВВИГ. Ритуксимаб, микофенолата мофетил и другие иммуномодуляторы следует рассматривать в случаях, когда ранее демонстрировалось устойчивое улучшение после внутривенного введения МП или ВВИГ, но затем случался рецидив.

Заключение:

Успешное лечение любого заболевания зависит от тщательной диагностики, выявления этиологического фактора, соответствующего лечения и достоверной оценки ответа. В отношении PANDAS-синдрома, все эти шаги остаются проблемной областью, несмотря на значительное число работ, посвященных изучению PANDAS-синдрома.

Данное заболевание является мультидисциплинарной проблемой, и требует тесного взаимодействия специалистов разных специальностей. Поэтому требуется широкое освещение этой темы среди врачей для своевременной диагностики данного состояния. Отсутствие надлежащим образом спланированных и проведенных контролируемых исследований не позволяет сформулировать однозначные рекомендации по ведению пациентов с PANDAS. Пациентов с PANDAS следует лечить в индивидуальном порядке, учитывая возможные пользу и риски, опираясь при этом на существующие исследования и рекомендации.

Список литературы:

1. Wong C.J., Stevens D.L. Serious group a streptococcal infections. Med Clin North Am 2013;97(4):721–36.
2. Macerollo A., Martino D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2013
3. Snider, L., Swedo, S. PANDAS: current status and directions for research. Mol Psychiatry 9, 900–907 (2004). https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001542
4. Cox C.J., Sharma M., Leckman J.F., Zuccolo J., Zuccolo A., Kovoor A. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. The Journal of Immunology. 2013;191(11):5524—5541
5. Xu, J., Liu, R.-J., Fahey, S., Frick, L., Leckman, J., Vaccarino, F., … Pittenger, C. 32020). Antibodies From Children With PANDAS Bind Specifically to Striatal Cholinergic Interneurons and Alter Their Activity. American Journal of Psychiatry, appi.ajp.2020.1. doi:10.1176/appi.ajp.2020.19070698

6. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE . Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 1120–1126.
7. Murphy M.L., Pichichero M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Apr;156(4):356—361.
8. Morandi P.A., Deom A., Mauris A. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003;22:670—674
9. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I — Psychiatric and behavioral interventions J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):566–573. doi: 10.1089/cap.2016.0145
10. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II — use of immunomodulatory therapies J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):574–593. doi: 10.1089/cap.2016.0148
11. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK; PANS/PANDAS Consortium. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III — Treatment and Prevention of Infections. J Child Adolescent Psychopharmacol. 2017;27(7):594–606. doi.org/10.1089/cap.2016.0151
12. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2018;86:51–65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001
13. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric disorder in a large survey population. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28(2):92–103. doi: 10.1089/cap.2017.0101.

14. Murphy TK, Brennan EM, Johnco C, et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of azithromycin in youth with acute-onset obsessive-compulsive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):640–651. doi: 10.1089/cap.2016.0190.
15. Demesh D, Virbalas JM, Bent JP: The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 141:272–275, 2015.
16. 16. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ: Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A Streptococcus. Pediatr Infect Dis J 32:834–838, 2013.
17. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E: Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. Pediatr Infect Dis J 32:585–593, 2013.
18. Nseir W, Mograbi J, Abu-Rahmeh Z, Mahamid M, Abu-Elheja O, Shalata A: The association between vitamin D levels and recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Int J Infect Dis 16:e735–e738, 2012.
19. Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, Toptas B, Cacina C, Toprak S, Kilic A, Aydin S: The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. Ital J Pediatr 38:25–31, 2012
20. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J: Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 1317:84–91, 2014
21. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Carruthers RL, Musallam AJ, Kivisakk P, Weiner HL, Glanz B, Chitnis T: Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2:e167, 2015
22. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 52:1341–1359, 2013.
23. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K: Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset

neuropsychiatric syndrome: Presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. J Child Adolesc Psychopharmacol 25:38–47, 2015

24. Hopkins K, Crosland P, Elliott N, Bewley S: Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance. BMJ 350:h824, 2015.
25. Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J: Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome- response to oral corticosteroid bursts: An observational study in an academic community-based PANS clinic. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017
26. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obses-sive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet. 1999;354(9185):1153–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
27. Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, 'D'Souza P, Williams K, Leckman J, Swedo SE, Murphy TK: Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. J Child Adolesc Psychopharmacol 25:48–56, 2015.

References:

1. Wong C.J., Stevens D.L. Serious group a streptococcal infections. Med Clin North Am 2013;97(4):721–36.
2. Macerollo A., Martino D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2013
3. Snider, L., Swedo, S. PANDAS: current status and directions for research. Mol Psychiatry 9, 900–907 (2004). https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001542
4. Cox C.J., Sharma M., Leckman J.F., Zuccolo J., Zuccolo A., Kovoor A. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. The Journal of Immunology. 2013;191(11):5524—5541

5. Xu, J., Liu, R.-J., Fahey, S., Frick, L., Leckman, J., Vaccarino, F., … Pittenger, C. 32020). Antibodies From Children With PANDAS Bind Specifically to Striatal Cholinergic Interneurons and Alter Their Activity. American Journal of Psychiatry, appi.ajp.2020.1. doi:10.1176/appi.ajp.2020.19070698
6. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE . Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39: 1120–1126.
7. Murphy M.L., Pichichero M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Apr;156(4):356—361.
8. Morandi P.A., Deom A., Mauris A. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003;22:670—674
9. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part I — Psychiatric and behavioral interventions J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):566–573. doi: 10.1089/cap.2016.0145
10. Frankovich J, Swedo S, Murphy T, et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II — use of immunomodulatory therapies J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):574–593. doi: 10.1089/cap.2016.0148
11. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK; PANS/PANDAS Consortium. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III — Treatment and Prevention of Infections. J Child Adolescent Psychopharmacol. 2017;27(7):594–606. doi.org/10.1089/cap.2016.0151

12. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2018;86:51–65. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.001
13. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric disorder in a large survey population. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28(2):92–103. doi: 10.1089/cap.2017.0101.
14. Murphy TK, Brennan EM, Johnco C, et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of azithromycin in youth with acute-onset obsessive-compulsive disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(7):640–651. doi: 10.1089/cap.2016.0190.
15. Demesh D, Virbalas JM, Bent JP: The role of tonsillectomy in the treatment of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 141:272–275, 2015.
16. 16. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ: Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A Streptococcus. Pediatr Infect Dis J 32:834–838, 2013.
17. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E: Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. Pediatr Infect Dis J 32:585–593, 2013.
18. Nseir W, Mograbi J, Abu-Rahmeh Z, Mahamid M, Abu-Elheja O, Shalata A: The association between vitamin D levels and recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Int J Infect Dis 16:e735–e738, 2012.
19. Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, Toptas B, Cacina C, Toprak S, Kilic A, Aydin S: The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. Ital J Pediatr 38:25–31, 2012
20. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J: Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 1317:84–91, 2014

21. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Carruthers RL, Musallam AJ, Kivisakk P, Weiner HL, Glanz B, Chitnis T: Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2:e167, 2015
22. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 52:1341–1359, 2013.
23. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K: Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. J Child Adolesc Psychopharmacol 25:38–47, 2015
24. Hopkins K, Crosland P, Elliott N, Bewley S: Diagnosis and management of depression in children and young people: Summary of updated NICE guidance. BMJ 350:h824, 2015.
25. Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J: Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome- response to oral corticosteroid bursts: An observational study in an academic community-based PANS clinic. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017
26. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obses-sive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. Lancet. 1999;354(9185):1153–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
27. Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, ‘D’Souza P, Williams K, Leckman J, Swedo SE, Murphy TK: Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. J Child Adolesc Psychopharmacol 25:48–56, 2015.