

И.А. Костик<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Детский санаторий — Реабилитационный центр «Детские Дюны», Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS

### Контактная информация:

Костик Инна Анатольевна, кандидат медицинских наук, невролог Санкт-Петербургского ГБУЗ «Детский санаторий — РЦ «Детские Дюны»

Адрес: 197701, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, 37-й км Приморского шоссе, д. 1, тел.: +7 (812) 246-22-88, e-mail: innakostik@yandex.ru

Статья поступила: 01.08.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

PANS — педиатрический острый нейropsychический синдром, который характеризуется внезапным началом обсессивно-компульсивного синдрома, сопровождается тревогой, эмоциональной лабильностью и другими симптомами. PANDAS, или педиатрические аутоиммунные нейropsychические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией, являются подтипом PANS. В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении PANS/PANDAS. Проанализированы варианты выбора противовоспалительной и иммунотропной терапии, включающей применение нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза, ритуксимаба, мопетила микофенолата.

**Ключевые слова:** дети, PANDAS, PANS, CANS, PITAND, обсессивно-компульсивный синдром, тики, гиперкинезы, стрептококк, этиология, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Костик И.А., Костик М.М. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 324–338. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2055)

### ВВЕДЕНИЕ

Педиатрические аутоиммунные нейropsychические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией, или PANDAS (англ. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus), характеризуются наличием тиков и обсессивно-компульсивного синдрома (ОКС). Клиническая картина напоминает ревматическую хорею, что нередко становится причиной ошибки в диагнозах [1].

История изучения PANDAS начинается с 90-х годов прошлого века, когда группа ученых из Национального института психического здоровья (США) описала пациентов, у которых наблюдался ОКС, в некоторых случаях с тиками, который манифестировал после перенесенной инфекции, как правило, стрептококковой [1–3]. Этой же группой были определены пять диагностиче-

ских критериев расстройства: 1) наличие ОКС с тиками или без них; 2) начало в препубертатном возрасте; 3) острое начало и волнообразное течение; 4) ассоциация со стрептококковой инфекцией, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А; 5) ассоциация с неврологическими симптомами (часто хореоформные гиперкинезы в пальцах рук и ног, моторная гиперактивность) [1]. Кроме того, были описаны такие неспецифические признаки PANDAS, как эмоциональная лабильность, снижение школьной успеваемости, импульсивность, склонность к депрессии, тревожность, ночные кошмары, ритуалы, связанные с отходом ко сну, ухудшение почерка [1, 3]. В дальнейшем исследователи обратили внимание на клиническую неоднородность PANDAS (разная степень выраженности и полиморфизм клинических проявлений), трудности установления вза-

Inna A. Kostik<sup>1</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Children's Sanatorium-Rehabilitation Centre «Detskiye Duny», Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Current Approaches to PANS/PANDAS Diagnostics and Management

PANS, or Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, is characterized by the sudden onset of obsessive-compulsive syndrome and accompanied by anxiety, emotional lability and other symptoms. PANDAS, or Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infections, is a subtype of PANS. Modern data on PANS/PANDAS etiology, pathogenesis, diagnostics and management is presented in this article. Therapeutic decisions on using anti-inflammatory and immunotropic therapy including non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, rituximab and mycophenolate mofetil are analysed.

**Key words:** children, PANDAS, PANS, CANS, PITAND, obsessive-compulsive syndrome, tic, hyperkinesis, streptococcus, etiology, diagnostics, management.

(For citation: Kostik Inna A., Kostik Mikhail M. Current Approaches to PANS/PANDAS Diagnostics and Management. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 324–338. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2055)

имосвязи между стрептококковой инфекцией и началом ОКС или тиков, недостаток надежных диагностических маркеров [4], что обусловило введение нового названия заболевания — «педиатрический острый нейропсихический синдром» (*англ.* Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome, PANS), ключевым феноменом которого является острое начало симптомов [4]. Согласно принятым в 2013 г. рекомендациям, PANDAS следует считать подтипом PANS [5]. При этом было отмечено, что не во всех случаях стрептококковая инфекция лежит в основе патогенеза PANS, но все случаи PANDAS ассоциированы со стрептококком [5]. Были предложены следующие критерии PANS [5]:

- 1) резкое, драматическое начало ОКС или резкое ограничение потребления пищи;
- 2) наличие нейропсихических симптомов ( $\geq 2$  одновременно) с острым началом:
  - тревога;
  - эмоциональная лабильность и/или депрессия;
  - раздражительность, агрессия и/или оппозиционное поведение;
  - поведенческая регрессия;
  - снижение школьной успеваемости (связанное с синдромом дефицита внимания/гиперактивностью);
  - сенсорные или моторные аномалии;
  - соматические симптомы, включая нарушение сна, энурез, частое мочеиспускание;
- 3) симптомы не объясняются другими известными заболеваниями.

В 2012 г. ряд авторов предложил более широкий термин — «острый нейропсихический синдром у детей» (*англ.* Childhood Acute Neuropsychiatric Syndrome, CANS), включающий все психоневрологические симптомы с острым молниеносным началом в детстве [6]. Предложенный термин не требует ассоциации с конкретным микроорганизмом, ограничения симптомов тиками или ОКС или же повторения симптомов, но требует острого драматического начала [7]. Также в литературе можно встретить термин «педиатрические инфекционные аутоиммунные нейропсихические расстройства» (*англ.* Pediatric Infection-Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders, PITAND) [2]. Терминологическая путаница усложняет постановку диагноза и указывает на неоднородность этиологии и патогенеза ряда схожих по клинической картине заболеваний [8].

## **PANS/PANDAS: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА**

### **Этиология**

Опубликовано большое количество исследований, в которых изучалась связь стрептококковой инфекции с нейропсихическими расстройствами. Некоторые из них подтверждают такую связь [9, 10]. Как правило, речь о результатах ретроспективных исследований, в которых ученые пытались найти маркеры, отличающие PANDAS от тиков, синдрома Туретта или ОКС [11, 12]. Другие исследователи отрицают эту связь [13, 14].

PANS может иметь различную этиологию, в том числе генетическую и иммунологическую, с предшествующей инфекцией или без таковой [15]. Предполагается, что PANS имеет постинфекционное происхождение, однако не обнаружено связи с началом PANS ни для одного микроорганизма, кроме стрептококка. Вместе с тем обсуждается роль *Mycoplasma pneumoniae* [16], вируса гриппа H1N1 [5], вируса Эпштейна–Барр [17], *Borrelia burgdorferi* [18].

## **Патогенез**

Стрептококки — грамположительные микроорганизмы с клеточной стенкой, в основе которой пептидогликан и тейхоевые кислоты со встроенными белками. За антигенное разнообразие отвечает полисахарид клеточной стенки, ему отводится ведущая роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [19]. Стрептококк способен выделять ферменты и токсины, имеющие большое значение в патогенезе стрептококковой инфекции [20]. Среди белков клеточной стенки наиболее изучен М-протеин, который обеспечивает выживаемость стрептококка после фагоцитоза, способствуя таким образом длительной персистенции в организме человека различных антигенов, и высокий уровень антител даже при отсутствии признаков болезни [21–23]. В структуре М-протеина имеются эпитопы, которые перекрестно реагируют с различными тканями человека (мозга, кардиомиоцитов и т.д.). Таким образом, молекулярная мимикрия является патогенетическим механизмом развития аутоиммунных заболеваний, когда собственные противострептококковые антитела реагируют на аутоантигены хозяина [24]. Перекрестной реактивностью обладают следующие антигены стрептококка: гиалуроновая кислота, капсулы стрептококка, N-ацетил-глюкозамин/полисахарид группы А, антигены наружной мембраны с молекулярной массой 60 и 67 кДа [19].

Предполагается, что патогенез PANDAS сходен с патогенезом хорей Сиденгама [25]. Антинейрональные антитела класса иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) G, экспрессированные В-лимфоцитами, вступают в реакцию с мозговыми антигенами (допаминовыми рецепторами, лизоганглиозидом, тубулином) и активируют кальцийзависимую кальмодулин-протеинкиназу II. Последняя активирован тирозингидроксилазой в допаминергических нейронах, что приводит к повышению уровня допамина и способствует дальнейшей манифестации симптомов [26, 27].

Иммунологические исследования показали, что мишенью для аутоантител, которые обнаруживаются как при ревматической хорее, так и при PANDAS, является D2-допаминовый рецептор (D2R) [28]. На мышинных моделях было показано, что стрептококковая инфекция индуцирует выработку антител к допаминовым рецепторам. При этом у мышей, иммунизированных *Streptococcus pyogenes*, развивались обсессивные поведенческие и двигательные проблемы [29]. Известно, что в 75–80% случаях PANS выявляются нарушения в иммунной системе [30]. Предполагается, что в патогенезе аутоиммунных нейропсихических расстройств играет роль дефект регуляторных Т-клеток, которые в норме должны предотвращать развитие аутоиммунных реакций. В исследовании 2007 г. показано снижение регуляторных Т-клеток у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами синдрома Туретта, у них же обнаружено значительное снижение количества CD8(+), Vbeta18(+) Т-клеток [31]. Показано также, что стрептококкспецифичные Т-лимфоциты нарушают структурные и функциональные свойства гематоэнцефалического барьера, что позволяет циркулирующим IgG и CD4+ Т-клеткам проникать в мозг и вызывать нейровоспаление через гиперпродукцию интерлейкина 17 А [32].

Некоторые авторы высказывают мнение, что развитие PANDAS может быть связано не только со стрептококком, но и с другими инфекциями [5, 16–18]. Несмотря на длительное изучение связи стрептококка с развитием PANDAS, точка в этом вопросе еще не поставлена. Не исключено, что эти пациенты имеют генетическую

предрасположенность к некоторым инфекциям и склонны к патологическому иммунному ответу с выработкой перекрестных антител к микробным и мозговым антигенам [33, 34].

В последнее время проведено большое количество исследований патофизиологии тиков, синдрома Туретта и ОКС. Учитывая роль базальных ганглиев в моторном контроле и других нарушениях движения, исследователи сформулировали гипотезу о существовании кортико-стриато-таламокортикальных цепей, а именно нескольких параллельных изолированных схем обратной связи с выходами из полосатого тела, которые нацелены на первичные двигательные области и конкретные премоторные и префронтальные области коры [35]. Основная функция этих схем заключается в контроле и выборе целевого двигательного, когнитивного и мотивационного поведения, формировании привычек [35, 36]. К сожалению, четкого понимания появления тиков еще нет, но наиболее убедительной является теория увеличения активности дополнительной моторной области до начала появления тиков [37]. Предполагается также, что эта область играет роль в формировании чувствительных феноменов, предшествующих исполнению тиков (продромальные позывы). Магнитно-резонансная томография головного мозга показала уменьшение размеров хвостатого ядра у детей и взрослых с синдромом Туретта [38] с отрицательной корреляцией между размерами хвостатого ядра в детском возрасте и тяжестью симптомов в старшем возрасте [39]. В исследовании E. Sowell и соавт. было обнаружено уменьшение размеров коры в сенсомоторной области, а также в других регионах (вентральная лобная кора, дорзальная теменная кора) у детей с синдромом Туретта [40].

### Клинические проявления

Клиническая картина складывается из симптомов ОКС с тиками или без них и может дополняться эмоциональной лабильностью, тревогой, поведенческой регрессией, энурезом, снижением школьной успеваемости. Следует отметить, что при неврологическом осмотре может наблюдаться нормальный неврологический статус.

Внезапное начало ОКС описано как для PANDAS, так и для PANS [13, 41]. ОКС встречается с частотой 1–3% в общей популяции [42] и характеризуется наличием obsessions (повторяющиеся или постоянные мысли, побуждения, воспринимаемые как навязчивые) и/или compulsions (повторяющиеся умственные или поведенческие действия, воспринимаемые как обязательные в ответ на obsessions). У детей наблюдается два возрастных пика заболеваемости ОКС. Первый — в 8–12 лет (так называемый ОКС с ранним началом), характеризуется частой коморбидностью с тиками или синдромом Туретта [36]. Этот тип ОКС чаще диагностируют у мальчиков, он может проявляться как сочетанием obsessions и compulsions, так и изолированными compulsions [42]. При ОКС с ранним началом только 30% пациентов отвечают на проводимую фармакологическую терапию [43]. Второй пик приходится на постпубертатный возраст [42]. Симптомы ОКС при позднем начале подобны таковым у взрослых пациентов; среди больных больше девочек [42]. Как правило, пациенты критически относятся к своему состоянию, часто испытывают стыд по поводу имеющихся у них симптомов, и по этой причине могут долгое время не обращаться за помощью [44]. При этом у них отмечается хороший ответ на лечение и благоприятный прогноз [42]. Предполагается, что два возрастных пика связаны с разными этиологическими факторами, при этом паци-

ентам с ранним началом свойственна наследственная предрасположенность (высокая частота ОКС среди родственников) [44].

Тики — быстрые, неритмичные, стереотипные движения или вокализация, которые могут быть простыми и сложными и охватывать различные мышечные группы. Больные могут не только предчувствовать, но и подавлять появление тиков. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в зависимости от длительности и клинических проявлений (моторные или вокальные тики) выделяют:

- 1) транзиторные тики (длительность < 12 мес);
- 2) хронические тики (длительность > 12 мес);
- 3) синдром Туретта с вокальными и моторными тиками (длительность > 12 мес).

Тики — наиболее частая патология детского возраста, хотя их распространенность в общей популяции, по разным данным, колеблется от 3 [45] до 21% [46]. При этом известно, что некоторые пациенты не обращаются к врачу из-за незначительной выраженности тиков [42]. Среди детей школьного возраста тики отмечаются у 11–20%, распространенность синдрома Туретта составляет 5–7 случаев на 10 000 детей [3, 47, 48]. В 2002 г. в США было проведено исследование, включившее более 3 тыс. детей. Моторные или вокальные тики в дошкольном возрасте отмечали в 22%, среди детей начальной школы — в 8%, среди подростков — в 3% случаев. Соотношение мальчиков и девочек варьировало от 3,8:1 в группе детей начальной школы до 6,1:1 в старшей возрастной группе [49]. Интересно отметить, что для всех расстройств с тиками характерно преобладание лиц мужского пола (от 2:1 и выше) [50]. Транзиторные тики встречаются примерно в 5% случаев, имеют локальные моторные или вокальные проявления с последующим полным исчезновением симптомов [51].

Хронические тики, как правило, развиваются в возрасте от 2 до 7 лет, при этом максимальная выраженность тиков наблюдается в 9–12 лет, затем следует фаза стабилизации и ослабления симптомов [50]. Известно, что около 40% детей с синдромом Туретта не имеют тиков во взрослой жизни, еще столько же имеют минимальные проявления болезни, которые не оказывают влияния на качество жизни, и только 20% пациентов продолжают отмечать тяжелые симптомы заболевания [50]. В большинстве случаев болезнь дебютирует появлением моторных мигательных или лицевых, реже — вокальных или других моторных тиков (дергание рук, спазм туловища и другие сложные движения) [50]. При хроническом течении заболевания наблюдается увеличение частоты и интенсивности тиков в течение нескольких месяцев или лет [12, 52]. В таких случаях родители часто затрудняются указать точную дату появления симптоматики. Выраженность симптомов обычно варьирует во времени. В некоторых работах показана зависимость выраженности тиков от психоэмоционального состояния ребенка, но этот вопрос остается дискуссионным [41]. Возникают сложности в дифференцировании волнообразного течения заболевания от обострения болезни, поэтому существуют определенные трудности в оценке эффективности проводимого лечения [41]. Следует обратить внимание, что наличие тиков далеко не всегда обозначает диагноз PANS/PANDAS.

PANS/PANDAS характеризуется, как правило, внезапным началом, ОКС с тиками или без них. Однако J. Frankovich и соавт. наблюдали 47 пациентов, которые соответствовали всем критериям PANS, за исключением остроты проявлений. Авторы выделили три группы:

1) с острым началом — симптомы развиваются в течение 3 сут; 2) с подострым началом — симптомы развиваются в промежутке от 3 сут до 8 нед и 3) с постепенным началом — более 8 нед [52]. Часть детей с PANS/PANDAS имеют очень высокую степень выраженности симптомов, они могут облизывать обувь, лаять, иметь моторные и вокальные тики, эпизоды крайней тревоги и агрессии, что является причиной обращения к психиатру [5].

По степени тяжести PANS/PANDAS делят на легкие, средние/тяжелые и экстремальные/жизнеугрожающие [30]. Под легкими формами PANS/PANDAS понимают случаи, когда имеются клинически значимые симптомы ОКС, которые могут продолжаться до 1–2 ч, проявляться с интервалами в течение дня и приводить к незначительным изменениям жизнедеятельности дома и в школе, не вызывая сильных страданий и не влияя на общее функционирование. Как правило, тяжесть симптомов находится в «проблемном, но терпимом» диапазоне [30]. У детей со средними или тяжелыми формами PANS/PANDAS наблюдаются симптомы, которые могут занимать до 50–70% времени бодрствования, с короткими периодами облегчения, когда ребенок может заниматься своей повседневной деятельностью [30]. Дети с экстремальными жизнеугрожающими симптомами PANS/PANDAS страдают от симптомов ОКС, которые занимают 90–100% времени бодрствования [30]. У детей с нарушением пищевого поведения могут развиваться обезвоживание, значительная потеря массы тела (> 10%) [15]. Пациенты испытывают генерализованную тревогу, депрессию, эмоциональную лабильность; у них наблюдаются тяжелая поведенческая регрессия, когнитивная дисфункция, ухудшение памяти, социальная абстиненция, раздражительность, агрессия, эмоциональная лабильность, галлюцинации и/или бред, сенсорная амплификация, двигательные расстройства (хореический, дистонический и стереотипный), тики, что в совокупности приводит к потере трудоспособности и нормальной жизнедеятельности [30].

#### **Диагностика**

PANS/PANDAS — диагноз исключения, поэтому такие дети должны быть всесторонне обследованы. Диагноз PANS/PANDAS основывается на данных анамнеза, клинической картины и лабораторных обследований. При изучении семейного анамнеза необходимо выяснить наличие у родственников пациента неврологических, психических расстройств, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, случаев иммунодефицита, частых инфекций, включая рецидивирующую стрептококковую инфекцию [5, 16]. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на данные об имевшихся скарлатиноподобной сыпи, импетиго, периаанального или вульварного дерматита или других проявлений стрептококковой инфекции в течение предшествующих 6 мес [5].

#### **Лабораторная диагностика стрептококковой инфекции**

Определение предшествующей стрептококковой инфекции часто трудно реализовать на практике по нескольким причинам. Ретроспективная информация часто неполная или недоступна. Кроме того, при остро возникших тиках у детей редко бывают признаки фарингита [53]. Рекомендуется делать мазок из глотки вне зависимости от наличия или отсутствия клинического фарингита, при обострении психоневрологических симптомов [53]. При получении отрицательного результата анализа необходимо учитывать факт возможной предшествую-

щей антибактериальной терапии. Вместе с тем следует принять во внимание, что выделение стрептококка при бактериологическом анализе мазка с миндалин и глотки зависит от техники исполнения манипуляции и соблюдения правил транспортировки биоматериала; недостатком этого метода является длительность получения результатов.

В последнее время разработаны экспресс-тесты для диагностики стрептококковой инфекции, которые позволяют выявить гемолитический стрептококк группы А непосредственно в мазке из ротоглотки [54]. Для диагностики инфекции используют определение уровня титра антител: антистрептолизина О (АСЛО) и антидезоксирибонуклеазы В (адНаза В). На примере 150 детей с тиками было установлено, что уровень АСЛО > 500 МЕ/мл имелся у 38% пациентов против 2% в группе контроля (средние значения показателя составили 434 и 155 МЕ/мл соответственно), 58% детей имелиотягощенный анамнез по тикам, у пациентов с тиками отмечались частые инфекции верхних дыхательных путей, 17% пациентов имели высеv стрептококка из ротоглотки. В группе контроля не было отягощенного анамнеза по тикам среди родственников первой и второй степени родства, реже отмечались и инфекции верхних дыхательных путей. Отмечено также, что во время визитов к врачу ни один из пациентов с тиками не имел признаков фарингита, и если обследование выполнялось стандартными бактериологическими методами, то обнаружение стрептококка было очень низким — только у 26 пациентов [55].

В 2010 г. было проведено длительное исследование, в котором у 160 пациентов с PANDAS брали мазки из глотки ежемесячно в течение 2 лет и проводили анализ крови на АСЛО и адНазу В каждые 3 мес. Показано, что для диагностики стрептококковой инфекции необходимо определять одновременно два вида антител — АСЛО и адНазы В, поскольку при PANDAS может увеличиваться титр антител только одного вида [56]. Так, при исследовании только одного вида антител стрептококковая инфекция из 58 впервые обнаруженных случаев не была бы подтверждена у 22% больных [56]. Обнаружение только однократного повышения уровня антител может быть недостаточно чувствительным и специфичным критерием для диагностики новой стрептококковой инфекции [56]. Необходим последовательный мониторинг титра антител, поскольку показатели могут оставаться повышенными на протяжении 1 года и более после провоцирующей инфекции. Это особенно важно для избегания случаев гипердиагностики при однократном незначительном повышении титров противострептококковых антител [13]. В настоящее время не определены референсные значения уровня антител к антигенам стрептококка. Некоторыми авторами предлагается считать признаком существенного изменения 50%-ное увеличение или снижение титра АСЛО или адНазы В при повторном определении [53]. Если доступны предыдущие исходные значения, также может быть полезно провести анализ АСЛО и адНазы В во время обострений психоневрологических симптомов [53]. Уровни АСЛО и адНазы В также могут быть получены с интервалом 3–4 мес для распознавания субклинической инфекции или оценки эффективности оптимальной антимикробной профилактики [53]. Серийное тестирование важно проводить в одной сертифицированной лаборатории, что увеличит надежность результатов [53]. В табл. 1 представлены рекомендации по верификации стрептококковой инфекции, которые могут быть использованы для диагностики PANS/PANDAS [53].

**Таблица 1.** Признаки предшествующей стрептококковой инфекции, позволяющие диагностировать PANDAS (адаптировано из [53])  
**Table 1.** Signs of prior streptococcal infection allowing to diagnosis PANDAS (adopted from [53])

<b>Признаки стрептококковой инфекции, достаточные для диагностики PANDAS (необходимо наличие ≥ 1 признаков; диагностическая ценность критериев не изучалась)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение уровня антител в серии исследований, независимо от результатов экспресс-теста и культурального исследования. Не требует наличия клиники фарингита</li> <li>• Острый фарингит с высевом стрептококка из глотки с увеличением или без увеличения уровня антител</li> <li>• Фарингит с характерными небными петехиями</li> <li>• Фарингит с характерной скарлатиноподобной сыпью</li> <li>• Фарингит без культурального или серологического подтверждения после близкого (часто домашнего) контакта с пациентом с доказанной инфекцией, вызванной гемолитическим стрептококком группы А (ГСА)</li> <li>• Бессимптомное носительство ГСА в глотке, подтвержденное после близкого контакта с носителем инфекции</li> <li>• Бессимптомное носительство ГСА в глотке после отрицательного мазка из глотки, документально подтвержденное в течение последних 3–4 мес</li> <li>• Однократное измерение уровня антител АСЛО или адНазы В в течение 6 мес после первых проявлений психоневрологических симптомов может быть расценено как диагностическое, если титр антител &gt; 95% перцентиля по отношению к нормам локальной лаборатории для детей сопоставимого возраста или АСЛО ≥ 1:480 или адНза В ≥ 1:1280</li> <li>• Одновременное повышение титров АСЛО и адНазы В &gt; 80% перцентиля для соответствующего возраста в одной и той же пробе сыворотки в течение 6 мес после начального появления психоневрологических симптомов</li> <li>• Дерматит с доказанной стрептококковой этиологией</li> </ul>
<b>Признаки стрептококковой инфекции, недостаточные для диагностики PANDAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высев ГСА из неизменной глотки без повышения титров антител АСЛО и адНазы В</li> <li>• Фарингит, диагностированный клинически без культурального подтверждения</li> <li>• Повышение титра АСЛО или адНзы В &gt; 80% перцентиля для нормы соответствующего возраста в течение 6 мес после начального появления психоневрологических симптомов, при этом культуральное исследование недоступно или его результаты отрицательные</li> <li>• Близкий (домашний) контакт с пациентом с доказанной ГСА-инфекцией без клинического фарингита или предположительно стрептококковой дерматита и без культурального подтверждения стрептококковой инфекции</li> <li>• Интертригинозный или перианальный дерматит без культурального подтверждения</li> </ul>

В 2009 г. было проведено исследование с использованием белковой панели, содержащей 102 рекомбинантных антигена *S. pyogenes* [23]. Основную группу составили дети с хроническими тиками, у которых на момент исследования не было проявлений фарингита и в анамнезе не было ревматических заболеваний. В исследовании было две группы сравнения: здоровые дети без тиков и дети с микробиологически подтвержденным фарингитом. Исследование показало, что антитела к 25 антигенам стрептококка присутствуют в сыворотке всех трех групп, антитела к 21 антигену выявлены в сыворотке пациентов с тиками и пациентов с фарингитом, но отсутствуют у здоровых детей. Пять антигенов стрептококка были преимущественно ассоциированы с тиками у детей. Иммунный ответ с повышением уровня специфических IgG у пациентов с тиками был выше, чем у пациентов с фарингитом.

В настоящее время ведется работа по выявлению молекулярных диагностических биомаркеров PANDAS. В качестве потенциальных биомаркеров изучают аутоантитела к D1- и D2-дофаминовым рецепторам, β-тубулину и лизоганглиозиду GM1 (лизо-GM1), а также активность кальмодулинзависимой киназы II (CaMKII) [26, 28, 57]. В частности, исследовали диагностическую ценность титра антител к базальным ганглиям, который повышался у детей с PANDAS и у детей с тиками, но различий обнаружить не удалось [58]. В настоящее время надежных молекулярных маркеров PANDAS не выявлено [59].

#### **Дифференциальная диагностика**

В большом числе исследований не было обнаружено наличие PANDAS-специфических симптомов. Например, в 2004 г. группа исследователей показала, что PANDAS и ревматическая хорея могут быть схожи наличием хореоформных гиперкинезов, напоминающих движения пальцев во время игры на фортепиано, однако их отсутствие не исключает PANDAS [60]. Тики и ОКС часто наблюда-

ются в продромальном периоде хорей, а гиперкинезы присоединяются позднее [60]. Ухудшение почерка и раздражительность также наблюдаются при этих состояниях, однако клиническая картина все же отличается. Хорея часто имеет монофазное течение. При PANDAS отмечается возвращение симптомов после стрептококковой или другой инфекции, что является базовым критерием PANDAS. Кроме того, при острой ревматической лихорадке в большинстве случаев наблюдаются изменения на электро- и эхокардиограмме (изменения клапанов сердца) [61], что является важным для постановки правильного диагноза. Для PANDAS кардиологические нарушения нехарактерны [61].

В круг дифференциальной диагностики входят ОКС, нервная анорексия, избегание/ограничение потребления пищи, транзиторные тики, биполярное расстройство, хорея Сиденгама, аутоиммунный энцефалит, системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), первичные ангииты центральной нервной системы, болезнь Вильсона [5].

#### **Лечение**

Существуют разные подходы к терапии PANS и PANDAS. При доказанной инфекционной природе заболевания применяют антибиотики. В литературе имеются данные о применении тонзиллэктомии, глюкокортикостероидов, плазмафереза, терапии внутривенным иммуноглобулином или моноклональным антителом против CD20 (ритуксимаб) при PANS/PANDAS [62–64]. В 2017 г. опубликованы три руководства по лечению пациентов с PANS и PANDAS, содержащие рекомендации по использованию когнитивных и поведенческих вмешательств, иммуномодулирующей терапии и антибиотиков [30, 53, 65]. В 2018 г. был опубликован систематический обзор результатов исследований различных терапевтических стратегий при ведении пациентов с PANS, PANDAS и связанных с ними расстройств [66]. В обзор включили

опубликованные включительно до 2017 г. 11 клинических исследований, одно исследование с результатами опроса родителей и 65 описаний клинических случаев, в которых сообщалось о результатах лечения более 1500 больных. В исследовании оценивалась эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза, психотропных препаратов, психотерапии и методов комплементарной и альтернативной медицины. Одиннадцать из 12 исследований имели высокий или умеренный риск систематической ошибки. Авторы обзора сделали вывод, что эффективность вышеуказанных методов лечения не доказана.

### Антибактериальная терапия

Наиболее часто для лечения пациентов с PANDAS используют антибиотики пенициллинового ряда и макролиды (азитромицин) [67]. При наличии признаков текущей стрептококковой инфекции (при верифицированном остром стрептококковом фарингите) препаратами первой линии являются антибиотики пенициллинового ряда, которые рекомендуется применять короткими курсами (табл. 2) [68]. На 2–7-е сут после завершения антибиотикотерапии следует сделать мазок из глотки на стрептококк и в случае положительного результата рекомендуется проведение повторного курса антибиотикотерапии [53].

M. Murphy и M. Pichichero наблюдали 12 пациентов с PANDAS с верифицированным стрептококковым фарингитом и внезапным началом ОКС, тиков, тревоги, связанных с расставанием с матерью [9]. Все пациенты получили десятидневный курс антибиотикотерапии, который оказался эффективным: отмечалось быстрое уменьшение симптомов ОКС, тревоги и выраженности тиков, среднее время исчезновения симптомов ОКС составило 14 сут. Авторы обратили внимание, что рецидивы ОКС были связаны с рецидивом стрептококковой инфекции, а применение антибиотиков быстро приводило к уменьшению выраженности симптомов. Интересным представляется тот факт, что у отдельных детей симптомы ОКС появлялись при исходном отрицательном результате бактериологического исследования, тогда как стрептококк высеивался только через 72 ч после рецидива симптомов ОКС [9].

При оценке эффективности применения антибиотиков для лечения пациентов с PANDAS получены неод-

нозначные данные. Ряд авторов сообщает о хорошей эффективности антибиотиков [67, 69], тогда как другие исследователи не удовлетворены результатами лечения [70]. T. Murphy и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое пилотное исследование по применению азитромицина у детей с острым ОКС [71]. В исследование включили детей в возрасте 4–14 лет (63% мужского пола), которые принимали плацебо ( $n = 14$ ) или азитромицин ( $n = 17$ ) в течение 4 нед (от 10 мг/кг до 500 мг/сут). Выраженность ОКС оценивали при помощи шкалы общего клинического впечатления тяжести состояния CGI-S (Clinical Global Impression — Severity). Было показано, что на фоне приема азитромицина происходило уменьшение тяжести ОКС. Азитромицин хорошо переносился, отмечены минимальные побочные эффекты. Вместе с тем в группе азитромицина наблюдалось увеличение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) в конце 4-й нед лечения. В этой связи авторами исследования было сделано заключение о необходимости осторожного применения азитромицина у пациентов с удлиненным QT на ЭКГ, а также у лиц, принимающих препараты, способствующие удлинению QT (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [71].

В исследовании 2018 г. D. Calaprice и соавт. были опрошены 698 пациентов с PANS, 675 из которых лечились антибиотиками [67]. Наиболее часто использовались амоксициллин, азитромицин и амоксициллин клавуланат. Антибиотики назначались как короткими (< 30 сут), так и длинными курсами. Как правило, антибиотики хорошо переносились: менее 10% опрошенных отказались от приема антибиотиков вследствие развития побочных эффектов. При сравнении эффективности противомикробной терапии в зависимости от длительности лечения авторы отметили, что курс антибиотиков > 30 сут является более эффективным по сравнению с короткими курсами [67]. D. Lotan и соавт. оценивали эффективность антибиотикотерапии на животных моделях (крысы) нейропсихических расстройств, ассоциированных со стрептококком [72]. Исследователи сформировали две основные группы: крысы, иммунизированные стрептококковым антигеном, и здоровые крысы. В каждой группе были животные, получавшие ампициллин с питьевой водой с первого дня наблюдения в течение 7 нед и не получавшие антибиотик. Авторы оценили содержание D1- и D2-дофаминовых рецепторов и тирозингидроксилазы в префронталь-

**Таблица 2.** Антибактериальная терапия острого стрептококкового фарингита (адаптировано из [68])

**Table 2.** Antibacterial therapy of acute streptococcal pharyngitis (adapted from [68])

Антибиотик	Дозировка
Феноксиметилпенициллин (10 сут, <i>per os</i> )	Дети: по 250 мг 2–3 раза/сут Подростки и взрослые: по 500 мг 2 раза/сут
Амоксициллин (10 сут, <i>per os</i> )	50 мг/кг 1 раз/день, максимально 1000 мг
Бензатина бензилпенициллин G (однократно, в/м)	Дети (вес ≤ 27 кг): 600 тыс. ед. Дети (вес > 27 кг): 1200 тыс. ед.
<b>При непереносимости пенициллина</b>	
Цефалексин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 20 мг/кг 2 раза/сут, максимальная разовая доза 500 мг
Цефадроксил (10 сут, <i>per os</i> )	30 мг/кг однократно, не более 1000 мг
Клиндамицин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 7 мг/кг 3 раза/сут, максимально 300 мг на прием
Азитромицин (5 сут, <i>per os</i> )	12 мг/кг однократно, максимально 500 мг на прием, затем в течение 4 сут по 6 мг/кг в сутки (максимально 250 мг на прием)
Кларитромицин (10 сут, <i>per os</i> )	Разовая доза 7,5 мг/кг 2 раза/сут, максимально 250 мг на прием

ной коре и стриатуме, а также отложение IgG в префронтальной коре, стриатуме и таламусе. Применение ампициллина предотвращало появление двигательных и некоторых поведенческих изменений, вызванных воздействием стрептококкового антигена, уменьшало отложение IgG в таламусе крыс, подвергшихся воздействию стрептококка, и снижало активность тирозингидроксилазы и содержание D1- и D2-рецепторов в стриатуме без одновременного снижения уровня сывороточных противострептококковых антител. Эти результаты подтверждают наличие связи между воздействием стрептококкового антигена, дисфункцией центральных дофаминергических путей и двигательными и поведенческими изменениями, продемонстрированное в других исследованиях [28]. Авторы показали, что изменение поведения, вызванное стрептококковым антигеном, может быть купировано применением антибиотиков, что позволяет предполагать эффективность последних для профилактики нервно-психических расстройств, ассоциированных со стрептококком [72].

### Антибактериальная профилактика

В связи с риском рецидивирования нейropsychических симптомов после эпизода очередной стрептококковой инфекции следует считать целесообразной профилактику повторного инфицирования пациентов стрептококком. Поскольку рекомендации по профилактике стрептококковой инфекции у пациентов с синдромом PANDAS не разработаны, некоторыми исследователями были заимствованы схемы профилактики стрептококковой инфекции, разработанные для острой ревматической лихорадки — заболевания, наиболее близкого по патогенезу к PANDAS (табл. 3) [70, 73]. Решение о необходимости профилактики повторного инфицирования пациентов стрептококком должно приниматься на основании соотношения вреда и пользы от применения антибиотиков [70, 73].

Предлагается, что профилактический режим должен продолжаться не менее 1–2 лет после того, как симптомы претерпели обратную динамику [53]. Для детей с ремиссией некоторые врачи приостанавливают антибиотикопрофилактику в летние месяцы, когда контакт со стрептококковой инфекцией менее вероятен [53]. Профилактика возобновляется осенью, когда ребенок возвращается в школу. Если ребенок остается в ремиссии в течение учебного года, антибиотики могут быть полностью отменены следующим летом. Длительность профилактики определяется частотой и тяжестью психоневрологических обострений, временем после предыдущего обострения и риска стрептококковой инфекции (например, скученность детей, младшие братья и сестры дома, вспышка стрептококковой инфекции в школе) [53].

### Плазмаферез

Плазмаферез не часто применяется для лечения PANDAS, но имеющиеся в литературе сведения говорят об эффективности этого метода лечения [63, 67]. D. Calarçise и соавт. опросили 25 пациентов, прошедших плазмаферез, только 19 из них смогли описать результаты лечения, 15 человек сообщили об очень хорошем эффекте в начале лечения, однако в 60% случаев он был нестойким, и симптомы болезни возвращались после очередного эпизода стрептококковой инфекции [67]. В 2000 г. были опубликованы данные о влиянии плазмафереза на течение ОКС [74]. Пять пациентов с тяжелым течением ОКС, получившие двухнедельный курс (5 процедур) плазмафереза, не отметили положительного результата терапии. В анамнезе у этих детей не было зафиксировано стрептококковой инфекции. Авторы предположили, что эти дети могли перенести бессимптомную стрептококковую инфекцию, которая могла вызвать аутоиммунный ответ и быть причиной ОКС. Один объем плазмы (45 мл/кг массы тела) обменивали через двусторонние кубитальные вены за одну процедуру. Все 5 пациентов завершили исследование с небольшим количеством побочных эффектов, но ни у одного из них не наблюдалось значительного улучшения. Авторы сделали вывод, что плазмаферез неэффективен у детей с ОКС, не связанным со стрептококком [74]. Авторы систематического обзора (2018 г.) также отметили, что эффективность плазмафереза не доказана и требуются дополнительные исследования [66].

### Внутривенные иммуноглобулины

Хорошо зарекомендовало себя внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ). В 1999 г. было проведено исследование, в котором изучался эффект от применения ВВИГ и плазмафереза у пациентов с тяжелым инфекционноопосредованным ОКС или тиками, включая синдром Туретта. В исследование включили 30 пациентов, которых разделили на 3 группы по 10 человек. Первая группа получала ВВИГ в ежедневной дозировке 1 г/кг в течение двух дней подряд. Вторую группу лечили плазмаферезом, третью — плацебо. Тяжесть симптомов оценивали на исходном уровне, а также через 1 и 12 мес после введения иммуноглобулина с использованием стандартных шкал оценки ОКС, тиков, тревожности и депрессии. Через 1 мес отмечалось улучшение ОКС по данным детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля–Брауна (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale), снижение тревожности. Через 12 мес у 7 из 9 детей в группе ВВИГ отмечено «значительное» или «очень значительное» улучшение симптомов ОКС по сравнению с исходным уровнем. В группе плазмафереза отмечено только уменьшение тяжести тиков [64].

**Таблица 3.** Вторичная профилактика рецидивов острой ревматической лихорадки (адаптировано из [73])

**Table 3.** Secondary prevention of acute rheumatic fever recurrences (adapted from [73])

Препарат	Доза	Способ введения	Уровень доказательности
Бензатина бензилпенициллин G	Дети (вес ≤ 27 кг): по 600 тыс. ед. каждые 4 нед Дети (вес > 27 кг): по 1200 тыс. ед. каждые 4 нед	в/м	IA
Пенициллин V	По 250 мг 2 раза/сут	per os	IB
Сульфадиазин	Дети (вес ≤ 27 кг): по 0,5 г 1 раз/сут Дети (вес > 27 кг): по 1,0 г 1 раз/сут	per os	IB
<b>При непереносимости пенициллина</b>			
Макролиды и азалиды	В зависимости от препарата	per os	IC

D. Calaprice и соавт. составили опросник, состоящий из 146 вопросов для родителей или других законных представителей детей. Целью данного опроса было определить наиболее эффективные стратегии для лечения PANS, PANDAS и PITAND. Из 698 пациентов 206 лечились ВВИГ [67]. Терапевтический эффект отметил 191 (93%) пациент. Терапия ВВИГ была оценена родителями как «очень эффективная» у 49% пациентов, «относительно эффективная» у 25%, «недостаточно эффективная» у 11%, у остальных (15%) отмечался эффект от первого введения, но в дальнейшем эффект был утерян. На практике применяются различные схемы введения ВВИГ, дозировки варьируют от 0,8 до 2 г/кг. Оптимальной, по-видимому, является доза 0,8–1,1 г/кг, т.к. неудовлетворительные результаты лечения чаще отмечались у пациентов, леченных дозами выше 1,1 г/кг; у 13% наблюдалась неэффективность в начале лечения, у 22% — потеря эффективности после первого введения [67].

Также нет единого мнения о кратности применения ВВИГ. Есть данные об однократном применении, повторном применении до уменьшения выраженности симптомов и регулярном применении каждые 2–5 или 6–12 нед [67]. Пациентам с нормальным иммунным статусом, как правило, назначали однократное введение ВВИГ, а у пациентов с дефицитом IgG проводили повторные курсы терапии [67]. В 2016 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором ВВИГ использовался в дозе 1 мг/кг в сутки двое суток подряд с последующей открытой фазой для пациентов, не ответивших на лечение [75]. Результаты лечения оценивались с использованием детской обсессивно-компульсивной шкалы Йеля–Брауна и шкалы общего клинического впечатления — улучшения. Во время двойной слепой фазы среднее снижение показателя по шкале Йеля–Брауна составило  $24 \pm 31\%$  в группе ВВИГ ( $n = 17$ ) и  $12 \pm 27\%$  в группе плацебо ( $n = 18$ ). Ответившими на лечение были признаны 6 (35%) больных в группе ВВИГ и 4 (22%) в группе плацебо (различия статистически незначимы). Не показали улучшения в двойной слепой фазе 24 участника, которые через 6 нед получили ВВИГ в открытой фазе исследования. Среди всех участников среднее улучшение по показателю шкалы Йеля–Брауна по сравнению с исходным уровнем составило  $55 \pm 33\%$  через 12 нед и  $62 \pm 33\%$  через 24 нед. Авторы сделали вывод, что ВВИГ был безопасным и хорошо переносился. Исследование не продемонстрировало превосходство ВВИГ над плацебо, что могло быть связано с малым размером выборки [75].

Были предприняты попытки лечения тиков и ОКС, не ассоциированных со стрептококком. В 2002 г. опубликованы результаты двойного слепого контролируемого исследования эффективности ВВИГ в дозировке 1 г/кг в течение 2 дней подряд ( $n = 14$ ) или плацебо ( $n = 15$ ). Результаты оценивали через 2, 4, 10 и 14 нед. Лечение не показало влияния препарата на тики, но за 6 нед наблюдения авторы отметили статистически значимое уменьшение тяжести навязчивых состояний и компульсий в группе ВВИГ, однако к концу периода исследования статистически значимых различий уже не было [76].

#### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

Имеются сообщения ряда авторов об опыте применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). К. Brown и соавт. провели исследование, в котором оценивалось влияние НПВП на продолжительность обострений [77]. Из 218 пациентов с симптомами PANS/PANDAS НПВП получали 95. Выяснилось,

что у детей, не получавших НПВП, длительность обострения составила в среднем 12 нед, у детей, получавших НПВП, обострения были на 4 нед короче [77]. В 2017 г. D. Calaprice и соавт. опросили 698 пациентов, 302 из которых получали ибупрофен. Улучшение на фоне лечения отметили 80% больных из числа получавших НПВП (из них 23% указали на очень хороший эффект терапии), 20% больных прекратили прием из-за недостаточной эффективности препарата. Исследователи выяснили, что прием высоких доз ибупрофена более эффективен (43%), чем прием средних или низких доз (20%) [67].

#### **Глюкокортикостероиды**

О результатах применения оральных глюкокортикостероидов у больных PANS (98 из 178 проанализированных случаев) сообщили К. Brown и соавт. [78]. Продолжительность обострений у детей, получавших глюкокортикостероиды, была на 3,5 нед короче по сравнению с детьми, не получавшими эти препараты. Временные нежелательные явления в начале приема глюкокортикостероидов в виде усиления симптомов ОКС, тревожности и эмоциональной лабильности наблюдались у 44% детей [78]. В исследовании D. Calaprice и соавт. 154 из 698 пациентов получали короткие курсы (< 14 сут) глюкокортикостероидов. Лечение как «очень эффективное» отметили 49% пациентов, 7% прекратили лечение из-за недостаточной эффективности. Из 72 пациентов, которые получали глюкокортикостероиды длинными курсами (> 14 сут), «очень эффективным» его признали 54% больных, прекратили лечение из-за недостаточной эффективности 3% [67]. Авторы обзора, в котором были проанализированы результаты применения различных терапевтических тактик при PANS, посчитали данные об эффективности глюкокортикостероидов неубедительными, т.к. исследования были недостаточно хорошо спланированы. Отмечались различия в исходных характеристиках сравниваемых групп, отсутствовала стандартизация по методам лечения, оценка исходов лечения проводилась без ослепления с использованием невалидированных шкал [66].

#### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина**

О применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов PANS/PANDAS сообщалось в ряде исследований, в которых они, как правило, применялись в комбинации с другими препаратами [67]. D. Calaprice и соавт. сообщили о применении других психотропных препаратов (антипсихотиков, антиконвульсантов, анксиолитиков), но 65% пациентов с течением времени прекращали прием этих препаратов, чаще всего из-за побочных эффектов и только 14% в связи с улучшением [67].

#### **Анти-В-клеточная терапия**

В настоящее время нет клинических исследований в поддержку применения ритуксимаба при PANS/PANDAS, имеется только ограниченный клинический опыт. Этот метод был заимствован из рекомендаций по лечению ювенильного ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других аутоиммунных заболеваний. В 2015 г. описан случай успешного лечения ритуксимабом пациентки с экстремально тяжелым PANS. Было проведено 2 инфузии по 750 мг с интервалом 2 нед, что привело к уменьшению симптомов PANS, последующей отмене преднизолона и выходу в ремиссию через 6 мес после проведенной терапии [62].



### Тонзиллэктомия

Опубликовано немало работ, в которых изучали влияние тонзиллэктомии на течение PANDAS. Однако данные об эффективности данной операции противоречивы, а доказательная база недостаточная [79–81]. В 2013 г. проведено проспективное исследование, изучающее влияние тонзиллэктомии и/или аденэктомии у пациентов с PANDAS на титры АСЛО, АДназы В, время появления ОКС и/или начала тиков и клиническую тяжесть этих симптомов. В исследование включили 112 пациентов, разделенных на 2 группы — операционную ( $n = 32$ ) и безоперационную ( $n = 76$ ). В результате существенных различий между группами по заявленным конечным точкам не выявлено [79]. В 2014 г. было проведено аналогичное проспективное наблюдательное исследование в итальянской популяции, период наблюдения составил 2 года. Тонзиллэктомия не влияла на развитие симптоматики, уровни противострептококковых антител и тяжесть психоневрологических симптомов PANDAS [80]. Напротив, в серии клинических наблюдений в 2015 г. показано уменьшение тяжести симптомов PANDAS после тонзиллэктомии среди пациентов, исходно не достигших эффекта после антибактериальной терапии [81].

### Когнитивно-поведенческая психотерапия

Предпринимались попытки проведения когнитивно-поведенческой психотерапии пациентов с PANS. В 2015 г. в исследование были включены дети с ОКС ( $n = 11$ ) с общим баллом по показателю шкалы Йеля–Брауна  $\geq 16$  и имеющие неполный ответ на 4-недельную антибиотикотерапию. После 14 курсов психотерапии дети получили более низкую оценку по шкале Йеля–Брауна,

однако по причине малой выборки пациентов и отсутствия контрольной группы невозможно однозначно судить о клинической значимости результатов исследования [82].

### Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил является селективным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, оказывает выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, угнетает образование антител В-лимфоцитами. Применяется в трансплантологии для профилактики и лечения отторжения органов. В литературе описаны случаи использования микофенолата мофетила при стероидзависимом идиопатическом нефротическом синдроме [83], системной красной волчанке [84] и других заболеваниях. В литературе имеются единичные указания на применение микофенолата мофетила при PANS. В частности, J. Frankovich и соавт. описали применение микофенолата мофетила при тяжелом течении PANS в комбинации с ритуксимабом с хорошим эффектом [30].

### Алгоритмы лечения детей с PANS/PANDAS

В 2017 г. группой экспертов были сформулированы рекомендации по применению иммуномодулирующей терапии (ВВИГ, плазмафереза, глюкокортикостероидов, моноклональных антител к CD20) в зависимости от варианта течения PANS (табл. 4–7) [30]. В частности, были выделены следующие варианты течения: острое или впервые выявленное, ремиттирующее, хронически персистирующее и хронически прогрессирующее. Авторы считают, что при доказанной инфекционной природе

**Таблица 4.** Общие подходы к лечению детей с PANS в зависимости от варианта течения заболевания (адаптировано из [30])  
**Table 4.** General approaches to management of children with PANS depending on the disease course (adapted from [30])

Течение заболевания	Терапевтическая тактика
Острое начало или обострение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Выявление инфекционного триггера или других возможных причин</li> <li>2. Когнитивно-поведенческая терапия</li> <li>3. Решение вопроса о раннем использовании глюкокортикостероидов (<i>per os</i> или в/в пульс-терапия) (дополнительно см. табл. 5, 6)</li> <li>4. Решение вопроса о применении ВВИГ или другой иммуномодулирующей терапии при тяжелом течении</li> </ol>
Рецидивирующее течение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1–4 — как указано выше</li> <li>5. Необходимо оценить риски повторного инфицирования</li> <li>6. Если верифицирована стрептококковая инфекция, решить вопрос профилактики</li> <li>7. Оценка состояния иммунной системы: при наличии признаков иммунодефицита показано введение ВВИГ с целью уменьшения количества и тяжести интеркуррентных инфекций</li> </ol>
Хронически персистирующее и хронически прогрессирующее течение	<ol style="list-style-type: none"> <li>1–4 — как упоминалось выше</li> <li>5. Проведение терапии в соответствии с тяжестью заболевания</li> </ol> <p><i>Симптомы болезни легкой и средней тяжести:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• НПВП (дополнительно см. табл. 6)</li> <li>• ГКС <i>per os</i> (дополнительно см. табл. 6), далее оценка эффективности</li> <li>• при отсутствии эффекта от НПВП или коротких курсов ГКС рекомендуется повторное введение преднизолона <i>per os</i> или пролонгированных ГКС или пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> или метилпреднизолоном в/в (дополнительно см. табл. 6)</li> </ul> <p><i>Симптомы средней и тяжелой степени:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ГКС (<i>per os</i> или пульс-терапия; дополнительно см. табл. 6)</li> <li>• высокие дозы ВВИГ (дополнительно см. табл. 7)</li> </ul> <p><i>Тяжелые и экстремальные нейропсихиатрические симптомы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• исключение аутоиммунного энцефалита, системной красной волчанки, васкулита центральной нервной системы</li> <li>• высокие дозы в/в ГКС и/или ВВИГ, плазмаферез, ритуксимаб (дополнительно см. табл. 6, 7)</li> <li>• при отсутствии эффекта возможна комбинированная терапия (например, ГКС + плазмаферез + ритуксимаб)</li> </ul>

*Примечание.* ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* ВВИГ — intravenous immunoglobulin, ГКС — glucocorticoids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Таблица 5.** Необходимые исследования перед проведением иммуномодулирующей терапии (адаптировано из [30])  
**Table 5.** Necessary tests before starting immunotropic therapy (adapted from [30])

Исследования	Обоснование
Люмбальная пункция, ЭЭГ, МРТ, исследование сна	<ul style="list-style-type: none"> <li>До начала иммуномодулирующей терапии необходимо исключить специфические расстройства: васкулиты центральной нервной системы, системную красную волчанку, аутоиммунный и инфекционный энцефалиты, острый диссеминирующий энцефаломиелит и т.д.</li> <li>ГКС могут маскировать другое воспалительное заболевание головного мозга, что препятствует точной диагностике</li> <li>Исключение судорожного синдрома, метаболических и генетических заболеваний</li> <li>Решение о проведении люмбальной пункции может быть отложено в случае если болезнь легкой или средней степени тяжести, если нет нарушений памяти или энцефалопатии</li> </ul>
Оценка выраженности иммунодефицита	<ul style="list-style-type: none"> <li>Воспалительные/аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом</li> <li>Иммунодефицит ассоциирован с высоким риском развития инфекций, а течение инфекций может ухудшаться на фоне терапии ГКС</li> </ul>
Определение IgA сыворотки крови перед введением ВВИГ	При дефиците IgA (< 10 мг/дл) используют ВВИГ с минимальным содержанием IgA. По возможности сохраните образец сыворотки на случай, если потребуются дополнительная серологическая диагностика инфекций или аутоиммунных заболеваний
Исследования на туберкулез, грибковые и паразитарные инфекции	ГКС могут активировать инфекционный процесс
Серологическое исследование на ВГВ	Ритуксимаб может активировать ВГВ. Если пациенту уже вводили ВВИГ и он имеет положительную серологию на ВГВ, требуется ПЦР-диагностика ВГВ
Оценка способности окружения пациента (семья и/или медицинское учреждение) справиться с эскалацией психиатрических симптомов	У многих пациентов наблюдается кратковременное ухудшение психиатрических симптомов после пульс-терапии ГКС и иногда после введения других иммуномодуляторов. Если у пациента отмечаются ярость, склонность к насилию, угрожающая жизни импульсивность, нестабильность настроения, суицидальность и т.д., убедитесь, что окружающие его члены семьи готовы справиться с таким ухудшением самостоятельно в случае эскалации нарушений поведения пациента

*Примечание.* ЭЭГ — электроэнцефалография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ВГВ — вирус гепатита В, ПЦР — полимеразная цепная реакция.  
*Note.* ЭЭГ — electroencephalography, МРТ — magnetic resonance imaging, ГКС — glucocorticoids, ВВИГ — intravenous immunoglobulin, ВГВ — hepatitis B virus, ПЦР — polymerase chain reaction.

заболевания необходимо устранение инфекционного триггера. При ремиттирующем течении лечение должно быть направлено на улучшение текущего эпизода и предотвращение рецидивов в будущем. Пациенты с тяжелыми симптомами, хроническим течением требуют более длительной терапии, целью которой является достижение ремиссии [30]. При недостаточном эффекте от глюкокортикостероидов, в случаях развития глюкокортикостероидной зависимости, нежелательных реакций в качестве иммуномодулирующей терапии могут рассматриваться стероидсберегающие методы лечения, целью которых является достижение ремиссии минимальными дозами глюкокортикостероидов.

У детей с легким течением PANS предпочтительно применение НПВП, длительность применения которых должна составлять не менее 6 нед [30]. Эффект от приема НПВП может со временем уменьшаться, поэтому если прекращение приема НПВП приводит к обострению симптомов, НПВП могут быть назначены повторно и применяться в течение еще 6 нед или дольше [84]. Краткие курсы пероральных глюкокортикостероидов являются еще одним вариантом лечения пациентов с PANS от легкой до умеренной степени тяжести. Преднизолон назначается в дозе 1–2 мг/кг в сутки, вводится однократно утром или раздельно два раза в день, максимум 60–120 мг/сут в течение 5 сут.

У детей с умеренными или тяжелыми симптомами PANS/PANDAS пероральные глюкокортикостероиды можно назначать в дебюте заболевания и при обост-

рении. Высокие дозы метилпреднизолона внутривенно в дозе 15–30 мг/кг, максимальная доза 1 г, ежедневно в течение 3–5 сут, как правило, приводят к резкому и быстрому уменьшению тяжести симптомов PANS/PANDAS [78], однако длительный прием глюкокортикостероидов ведет к большому количеству нежелательных реакций. По этой причине ВВИГ отдельно или в сочетании с глюкокортикостероидами часто является предпочтительным способом лечения пациентов с PANS умеренной и тяжелой степени тяжести. Рекомендуется применение индукционной дозы ВВИГ, которая составляет 1,5–2 г/кг (максимальная доза обычно составляет 70 г, но в редких случаях используют до 120 г [30]) и 1–2 г/кг для второй и последующих доз. В контролируемых исследованиях оценивалась эффективность только 1–2-кратных введений ВВИГ, но, согласно мнению экспертов [30], от одной до трех повторных доз ВВИГ могут быть использованы у детей, которые имеют хороший начальный ответ на ВВИГ, но затем рецидивируют, когда ВВИГ элиминируется из циркуляции. Следует отметить, что ответ на ВВИГ часто развивается через 2–3 нед [30].

Плазмаферез является терапией первой линии для экстремальных и угрожающих жизни PANS [30]. Он обеспечивает заметное и в короткие сроки снижение тяжести симптомов при PANDAS, нейропсихиатрических проявлений при системной красной волчанке и NMDA-энцефалите [64, 86]. Если плазмаферез недоступен, то при экстремальных и угрожающих жизни PANS воз-

**Таблица 6.** Общий подход к применению индукционных глюкокортикостероидов и/или НПВП при PANS/PANDAS (адаптировано из [30])  
**Table 6.** General approach to using of inductive glucocorticoids and/or NSAIDs in management of PANS/PANDAS (adapted from [30])

Период болезни	Легкое течение	Среднее или тяжелое течение	Тяжелое или экстремальное течение
В начале болезни или при обострении (< 14 сут). Раннее применение ГКС (если исключена инфекция) и НПВП могут прервать или уменьшить длительность обострения	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) НПВП + «А», если нет улучшения или ухудшение базового уровня, то «С»	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А», или C) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (20 мг/м <sup>2</sup> /сут в 2 приема в течение 3 сут) + «А», или D) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в однократно (30 мг/кг) + «А»	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (20 мг/м <sup>2</sup> /сут в 2 приема 3 сут) отдельно или в сочетании с дополнительной терапией (см. табл. 7) + «А», или C) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–3 сут (30 мг/кг/сут, максимум 1000 мг) или в сочетании с дополнительной терапией (см. табл. 7) + «А»
Обострение (2–4 нед)	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) НПВП + «А», или C) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А». При отсутствии ответа — повторный поиск инфекции. Если нет инфекции, но есть ухудшение — переход к следующему этапу	A) то же, что и выше B) можно рассмотреть возможность применения преднизолона с последующим снижением в течение 1 мес. Альтернативой может быть пульс-терапия метилпреднизолоном	A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) пульс-терапия дексаметазоном, дексаметазон (см. выше) отдельно или в комбинации со стероидсберегающими агентами (см. табл. 7) + «А», или C) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–5 сут (см. выше) отдельно или в сочетании с дополнительной терапией (табл. 7). Возможна еженедельная пульс-терапия в/в в течение до 6 нед (если допустимо) + «А»
Обострение более 4 нед. Применение ГКС на поздних стадиях заболевания часто требует более высоких дозировок и/или более продолжительного снижения дозы. После курса стероидов возможно применение НПВП		A) КПТ или иная поддерживающая терапия, или B) преднизолон 1–2 мг/кг/сут (5 сут) + «А». Возможно преднизолон <i>per os</i> 1–2 мес, или C) пульс-терапия дексаметазоном <i>per os</i> (см. выше) 3 сут + «А», или D) пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 1–5 сут (см. выше) + «А». Пациенту могут понадобиться еженедельное или ежемесячное проведение пульс-терапии для поддержания эффекта. Добавление стероидсберегающих агентов (см. табл. 7) в случаях глюкокортикостероидной зависимости	

*Примечание.* КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* КПТ — cognitive-behavioural therapy, ГКС — glucocorticoids, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drug.

можно комбинация пульс-терапии в/в метилпреднизолоном и ВВИГ. Члены исследовательского консорциума настаивают, что это не стандарт лечения, а рекомендации, и каждый специалист должен рассчитывать соотношение риск/польза от проводимого лечения [30]. При тяжелых вариантах течения, наличии признаков стероидной зависимости, невозможности терапии ВВИГ, а также при наличии аутоиммунных нарушений возможно использование анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб). При использовании ритуксимаба целесообразно выполнить вакцинацию против пневмококка [30, 62], а также в динамике контролировать уровень иммуноглобулинов крови. При низких уровнях иммуноглобулина (IgG < 5 г/л) и/или частых инфекционных заболеваниях может быть показана заместительная терапия ВВИГ [30]. Для профилактики пневмоцистной инфекции необходимо применение ко-тримоксазола [30]. Описан опыт успешного применения ритуксимаба в комбинации с плазмаферезом при тяжелом течении PANS [62].

#### **Терапия больных с нестрептококковым PANS**

При нестрептококковом PANS рекомендуется проведение курса антимикробного лечения [30]. Однако длительная вторичная антибиотикопрофилактика стрептококковой инфекции не показана, поскольку вероятность будущего стрептококкиндуцированного рецидива

неясна. При этом возможность пользы профилактики не перевешивает потенциальные неблагоприятные воздействия антибиотиков на микробиом пациента и риск развития резистентности патогенных микроорганизмов. У детей с PANS обострения заболевания часто происходят во время интеркуррентных заболеваний [30]. В таких случаях подходы к терапии могут меняться, возможна смена антимикробной терапии в зависимости от выделенного возбудителя.

Необходимо учитывать, что стрептококк может вызвать обострение нейropsychических проявлений у детей с первоначальным диагнозом нестрептококкового PANS. В этой связи важно проявлять бдительность в отношении возможной стрептококковой инфекции как у самого пациента, так и у близких членов его семьи. Если у пациента с PANS или у близкого человека появились жалобы на боли в горле, необходимо сделать мазок из горла на стрептококк [30]. Если у пациента с PANS наблюдается явное усиление симптомов заболевания, следует обследовать пациента на инфекции. Любая кожная инфекция, включая перианальный дерматит, требует бактериологического исследования. Мазок из глотки на стрептококк должен выполняться даже при отсутствии клинического фарингита [30]. Могут быть выполнены серологические исследования с определением титра АСЛО и адНза В, а также полимеразная цепная реакция на *M. pneumoniae*.

**Таблица 7.** Кортикостероидсберегающие препараты, используемые при PANS/PANDAS (адаптировано из [30])  
**Table 7.** Corticosteroid-sparing drugs used in PANS/PANDAS (adapted from [30])

Течение заболевания	ВВИГ	Плазмаферез	Ритуксимаб или микофенолата мофетил
Дебют заболевания	От 1 до 6 ежемесячных курсов ВВИГ (1–2 г/кг) при степени тяжести заболевания от умеренной до тяжелой или от тяжелой до экстремальной, если плазмаферез невозможен	Используется в тяжелых и экстремальных случаях	Заболевание по степени тяжести от умеренной до крайней. У пациента имеется задокументированная чувствительность к глюкокортикостероидам, ВВИГ или плазмаферезу. Рассмотреть возможность использования, если у пациента: а) отмечается ухудшение состояния (каждое обострение оставляет пациента с постоянным неврологическим/психическим дефицитом); б) имеют место частые рецидивы заболевания, существенно снижающие качество жизни пациента; в) отмечена зависимость течения заболевания от применения ГКС, ВВИГ или плазмафереза; г) имеются признаки воспалительного заболевания и/или аутоантитела и объективные признаки органического поражения головного мозга
Ремиттирующее течение	Повторное введение ВВИГ, если пациент подходит по критериям синдрома иммунодефицита	Не указано, за исключением случаев, когда у пациента обострение от тяжелого до крайне тяжелого	См. выше
Отсроченное лечение, хронически персистирующее или хронически прогрессирующее течение	Если пациент отвечает на ВВИГ, то при возобновлении симптомов возможны «А», «В» или «С»: А) ежемесячно ВВИГ до уменьшения эффекта от ВВИГ В) ритуксимаб, микофенолата мофетил и др. С) «А» + «В»	Ответ на плазмаферез может быть временным. Возможно введение ритуксимаба или микофенолата мофетила, если есть признаки зависимости от ГКС	См. выше

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.  
 Note. ГКС — glucocorticoids, ВВИГ — intravenous immunoglobulin.

### Дискуссионные вопросы

История изучения PANS/PANDAS насчитывает более 20 лет, но и в настоящее время сохраняются некоторые нерешенные вопросы. В частности, остается неизвестной диагностическая ценность (и в частности специфичность) критериев PANS/PANDAS (ОКС, тики, эмоциональная лабильность, тревога, энурез), которые встречаются и при других психических заболеваниях [87]. Кроме того, нет четких лабораторных маркеров для этих состояний. Неоднозначно определена связь между стрептококковой инфекцией и развитием тиков или ОКС, при том что данные об эффективности антибиотиков противоречивы. В 2004 г. было проведено исследование с целью определить, повышает ли стрептококковая инфекция риск развития ОКС. Согласно этому исследованию, больные стрептококковой инфекцией не имеют повышенного риска развития ОКС [88]. Опубликованы данные, показывающие, что стрептококковая инфекция не влияет на частоту обострений PANDAS. R. Kurlan и соавт. предположили, что у детей с PANDAS должно быть больше обострений, связанных со стрептококком, чем у больных хроническими тиками или ОКС без связи со стрептококковой инфекцией [89]. С этой целью проводили бактериологическое исследование на стрептококк из глотки ежемесячно и определяли титры противострептококковых антител в сыворотке крови. Дополнительно эти же исследования проводились во время обострения основного заболевания и любых других заболеваний. Было показано, что 75%

обострений не имели временной связи со стрептококковой инфекцией [89]. Кроме того, в литературе появились такие диагнозы, как «PANDAS-вариант», или атипичный PANDAS, для которых диагностические критерии вообще не установлены [90, 91]. Если для PANDAS постулируется связь со стрептококковой инфекцией, то для PANS предполагается наличие инфекционного триггера, но все исследования на эту тему в основном ретроспективные, поэтому их результаты следует интерпретировать с осторожностью [92].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению PANS/PANDAS, остаются вопросы к терминологии, диагностике и лечению таких пациентов. PANS/PANDAS является мультидисциплинарной проблемой. Необходимо более широкое ее освещение среди врачей разных специальностей для своевременной диагностики данного состояния, что позволит вовремя начать адекватную терапию и вернуть ребенка к нормальной социальной жизни. Отсутствие единого подхода к диагностике, отсутствие надлежащим образом спланированных и проведенных контролируемых исследований не позволяют сформулировать однозначные рекомендации по ведению пациентов с синдромом PANS/PANDAS. Подход к лечению данной группы пациентов должен быть индивидуальный с учетом возможных пользы и риска терапии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**И. А. Костик** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Эббви», «Новартис», «Санофи».

## CONFLICT OF INTERESTS

**Inna A. Kostik** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

**Mikhail M. Kostik** — receives fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

## ORCID

**И. А. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-7383-3201>

**М. М. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(2):264–271. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
2. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(3):307–311. doi: 10.1097/00004583-199503000-00015.
3. Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):331–336. doi: 10.1542/peds.110.2.331.
4. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2:113. doi: 10.4172/2161-0665.1000113.
5. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
6. Sindler HS, Gilbert DL, Wolf DS, et al. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr*. 2012;160(5):725–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040.
7. Zibordi F, Zorzi G, Carecchio M, Nardocci N. CANS: Childhood acute neuropsychiatric syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(2):316–320. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.011.
8. Hedderly T, Malik O. Childhood Acute Neuropsychiatric Syndromes ... furthering the discussion PANS and PANDAS. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):223–224. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.022.
9. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):356–361. doi: 10.1001/archpedi.156.4.356.
10. Orlovska S, Vestergaard CH, Bech BH, et al. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):740–746. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0995.
11. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(4):333–340. doi: 10.1089/cap.2010.0034.
12. Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, et al. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Journal of Pediatrics*. *J Pediatr*. 2012;160(2):314–319. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.012.
13. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(2):108–118.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2010.10.011.
14. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(6):1188–1197. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
15. Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, et al. Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):48–56. doi: 10.1089/cap.2014.0063.
16. Ercan TE, Ercan G, Sevrige B, et al. Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report. *Journal of child neurology*. 2008;23(3):338–340. doi: 10.1177/0883073807308714.
17. Caruso JM, Tung GA, Gascon GG, et al. Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic Epstein-Barr virus encephalitis. *J Child Neurol*. 2000;15(12):791–796. doi: 10.1177/088307380001501204.
18. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Niels JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am*. 1998;21(3):693–703, viii. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70032-0.
19. Cunningham MW. Molecular mimicry, autoimmunity and infection: the cross-reactive antigens of group A streptococci and their sequelae. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0045-2018.
20. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция на рубеже веков // *Научно-практическая ревматология*. — 2002. — № 1. — С. 29–32. [Belov BS. A-streptokokkovaya infektsiya na rubezhe vekov. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002;(1):29–32. (In Russ).]
21. Staali L, Morgelin M, Bjorck L, Tapper H. Streptococcus pyogenes expressing M and M-like surface proteins are phagocytosed but survive inside human neutrophils. *Cell Microbiol*. 2003;5(4):253–265. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00272.x.
22. Herten E, Johansson L, Kansal R, et al. Intracellular Streptococcus pyogenes in human macrophages display an altered gene expression profile. *PLoS One*. 2012;7(4):e35218. doi: 10.1371/journal.pone.0035218.
23. Herten E, Johansson L, Wallin R, et al. M1 protein-dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of Streptococcus pyogenes in macrophages. *J Innate Immun*. 2010; 2(6):534–545. doi: 10.1159/000317635.
24. Bombaci M, Grifantini R, Mora M, et al. Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immune response against Group A Streptococcus antigens. *PLoS One*. 2009; 4(7):e6332. doi: 10.1371/journal.pone.0006332.
25. Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Molecular Psychiatry*. 2002;7:S24–S25. doi: 10.1038/sj.mp.4001170.
26. Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, Cunningham MW. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity*. 2006;39(1):21–29. doi: 10.1080/08916930500484757.
27. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in sydenham's chorea. *PLoS One*. 2013;8(9):e73516. doi: 10.1371/journal.pone.0073516.
28. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, et al. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *J Immunol*. 2013;191(11):5524–5541. doi: 10.4049/jimmunol.1102592.
29. Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, et al. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci*. 2004;24(7):1780–1791. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0887-03.2004.

30. 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.
31. Kawikova I, Leckman JF, Kronig H, et al. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):273–278. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.012.
32. Dileepan T, Smith ED, Knowland D, et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*. 2016;126(1):303–317. doi: 10.1172/JCI80792.
33. Krause D, Matz J, Weidinger E, et al. Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(4):359–363. doi: 10.1007/s00406-009-0084-3.
34. Muller N, Riedel M, Blendinger C, et al. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2004;129(2):119–125. doi: 10.1016/j.psychres.2004.04.009.
35. Aron AR, Behrens TE, Smith S, et al. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*. 2007;27(14):3743–3752. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0519-07.2007.
36. Graybiel AM. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:359–387. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851.
37. Hampson M, Tokoglu F, King RA, et al. Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry*. 2009;65(7):594–599. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.012.
38. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*. 1993;43(5):941–949. doi: 10.1212/wnl.43.5.941.
39. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*. 2005;65(8):1253–1258. doi: 10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69.
40. Sowell ER, Kan E, Yoshii J, et al. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci*. 2008;11(6):637–639. doi: 10.1038/nn.2121.
41. Lin H, Williams KA, Katsoch L, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):684–691. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.020.
42. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunnin MW. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ed. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations* [Internet]. ResearchGate; 2016.
43. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1899–1903. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1899.
44. Geller D.A. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):353–370. doi: 10.1016/j.psc.2006.02.012.
45. Lanzi G, Zambrino CA, Termine C, et al. Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):45–47.
46. Kurlan R, Como PG, Miller B, et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*. 2002;59(3):414–420. doi: 10.1212/wnl.59.3.414.
47. Cubo E, Gabriel y Galan JM, Villaverde VA, et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study. *Pediatr Neurol*. 2011;45(2):100–108. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.003.
48. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*. 2001;57(8):1383–1388. doi: 10.1212/wnl.57.8.1383.
49. Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(5):330–338. doi: 10.1017/s0012162201002444.
50. Martino D, Cavanna AE, Robertson MM, Orth M. Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol*. 2012;259(10):2137–2140. doi: 10.1007/s00415-012-6470-1.
51. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S; American Academy of child and adolescent Psychiatry Committee on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(12):1341–1359. doi: 10.1016/j.jaac.2013.09.015.
52. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, et al. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):38–47. doi: 10.1089/cap.2014.0081.
53. 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 Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):594–606. doi.org/10.1089/cap.2016.0151.
54. Белов В.А. Современные методы микробиологической диагностики при острых тонзиллитах и обострении хронических тонзиллитов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 68–71. [Belov VA. Modern methods of microbiological diagnostics in acute tonsillitis and chronic tonsillitis exacerbations in children. *Current Pediatrics*. 2012;11(2):128–131. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i2.225.
55. Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr*. 2001;138(1):71–75. doi: 10.1067/mpd.2001.110325.
56. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):481–490. doi: 10.1086/650167.
57. Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, et al. Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120499. doi: 10.1371/journal.pone.0120499.
58. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum auto-antibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci*. 2009;276(1–2):45–48. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.032.
59. Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) — Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel. *J Neuroimmunol*. 2017;312:31–37. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.09.002.
60. Snider LA, Swedo SE. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry*. 2004;9(10):900–907. DOI: 10.1038/sj.mp.4001542.
61. Snider LA, Sachdev V, MacKaronis JE, et al. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics*. 2004;114(6):e748–e751. doi: 10.1542/peds.2004-0308.
62. Frankovich J, Thienemann M, Rana S, et al. Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):31–37. doi: 10.1089/cap.2014.0056.
63. Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, et al. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):70–75. doi: 10.1089/cap.2014.0080.
64. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12297-3.
65. 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.
66. Sibra 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.

67. 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.
68. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(10):1279–1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
69. Snider LA, Lougee L, Slattery M, et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 1;57(7):788–792. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.035.
70. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1564–1571. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00020-7.
71. 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.
72. Lotan D, Cunningham M, Joel D. Antibiotic treatment attenuates behavioral and neurochemical changes induced by exposure of rats to group A streptococcal antigen. *PLoS One*. 2014;9(6):e101257. doi: 10.1371/journal.pone.0101257.
73. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation*. 2009;119(11):1541–1551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
74. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, et al. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(10):1313–1315. doi: 10.1097/00004583-200010000-00020.
75. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(10):860–867.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2016.06.017.
76. Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):537–542. doi: 10.4088/jcp.v65n0413.
77. Brown KD, Farmer C, Freeman GM, et al. Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):619–628. doi: 10.1089/cap.2016.0193.
78. Brown K, Farmer C, Farhadian B, et al. Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome response to Oral corticosteroid bursts: an observational study of patients in an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):629–639. doi: 10.1089/cap.2016.0139.
79. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, et al. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):834–838. doi: 10.1097/INF.0b013e31829062e2.
80. Pavone P, Rapisarda V, Serra A, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection: the role of surgical treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):371–378. doi: 10.1177/039463201402700307.
81. 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*. 2015;141(3):272–275. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3407.
82. Nadeau JM, Jordan C, Selles RR, et al. A pilot trial of cognitive-behavioral therapy augmentation of antibiotic treatment in youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome-related obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):337–343. doi: 10.1089/cap.2014.0149.
83. Tellier S, Dallochio A, Guignon V, et al. Harambat mycophenolic acid pharmacokinetics and relapse in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1777–1782. doi: 10.2215/CJN.00320116.
84. Woillard JB, Bader-Meunier B, Salomon R, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):867–876. doi: 10.1111/bcp.12392.
85. Spartz E, Freeman GM, Brown KD, et al. Course of neuropsychiatric symptoms after introduction or removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A pediatric observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):652–659. doi: 10.1089/cap.2016.0179.
86. Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial*. 2003;7(2):173–182. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00032.x.
87. Hesselmark E, Bejerot S. Clinical features of paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: findings from a case-control study. *BJPsych Open*. 2019;5(2):e25. doi: 10.1192/bjo.2019.10.
88. Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(9):848–856. doi: 10.1001/archpedi.158.9.848.
89. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*. 2008;121(6):1188–1197. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
90. Tromba V, Spalice A, Tancredi G, et al. Restless legs syndrome as an atypical case of PANDAS? *Austin J Clin Med*. 2017;4(1):1030.
91. DiFazio MP, Morales J, Davis R. Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: a PANDAS variant. *J Child Neurol*. 1998;13(10):516–518. doi: 10.1177/088307389801301010.
92. Gilbert DL, Mink JW, Singer HS. A Pediatric neurology perspective on pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Pediatr*. 2018;199:243–251. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.035.