

# PANS/PANDAS

*Британские рекомендации по лечению детского аутоиммунного нервно-психического синдрома (PANS) и детского аутоиммунного нервно-психического расстройства, ассоциированного со стрептококком (PANDAS), были впервые опубликованы в мае 2018 года после встречи сети врачей Великобритании PANS & PANDAS и группы поддержки Великобритании PANS/PANDAS. Рекомендации основаны на рекомендациях по лечению в США, опубликованных сетью врачей США, но были изменены для адаптации к медицинской практике Великобритании. Терпевтам рекомендуется начинать лечение и обследования как можно раньше. Список начальных методов лечения и исследований “первой линии” приведен на странице 4 этого документа. Раннее лечение, вероятно, улучшит исход у этих пациентов.*

**The UK PANDAS&PANS Physicians Network Group, October 2018**

## Краткое справочное руководство

Если вы подозреваете, что у вашего пациента могут быть PANS или PANDAS, вы можете воспользоваться следующими рекомендациями:

- Объясните, что первоначальное лечение может начаться до установления точного диагноза, и обратите внимание на важность как медицинской, так и психологической оценки, которая может направлять дальнейшее лечение
- Начните лечение антибиотиками при появлении определенных симптомов. Не ждите, пока будут получены результаты анализов, прежде чем приступить к лечению
- Если симптомы улучшились, считайте, что это свидетельство PANS/PANDAS
- Лечить любую инфекцию, имеющуюся по результатам анализов, и направлять во вторичную или третичную медицинскую помощь для соответствующей медицинской и психологической оценки и вмешательства

|  | Анализы   | Лечение   |
|--|---|---|
| <b>Первичная медицинская помощь</b>              | <p><b>Рекомендуемые тесты первой линии:</b><br/>                     U+E, LFT, FBC<br/>                     ASOT<br/>                     Anti-Dnase B Titres<br/>                     IgG, IgA, IgM<br/>                     Anti-Nuclear Antibody (ANA)<br/>                     Vitamin D3<br/>                     Free T3, Free T4, TSH</p> <p><b>Рекомендуемые тесты второй линии:</b><br/>                     Mycoplasma Pneumoniae IgG &amp; IgM<br/>                     Ferritin<br/>                     ANCA</p> | <p>Начальная антимикробная терапия. Выберите одно из следующих средств и принимайте перорально в течение 14 дней:</p> <p>Penicillin V<br/>                     Amoxicillin<br/>                     Co-amoxiclav<br/>                     Cephalexin<br/>                     Clindamycin<br/>                     Azithromycin<br/>                     Clarithromycin</p> |
| <b>Вторичная медицинская помощь</b><br><br>CAMHS | <p>Full physical assessment and history.<br/>                     Repeat ASOT Anti-Dnase B, ANA, TFT, IgG's, metabolic panel, Cardiac Echo<br/>                     ECG with QTc if on long term azithromycin<br/>                     Evaluation for other infections on the basis of history, (may include: EBV, Varicella, HHV6, HSV, enterovirus, GI infections, Kawasaki, Lyme, ENT infections).<br/>                     Rule out seizure disorders</p>   | <p>Как и выше, также рассмотрите возможность использования профилактической терапии</p>   |
| <b>Дальнейшая медицинская помощь</b>             | <p>Установленный междисциплинарный подход</p>   | <p>Рекомендации для внутривенного вливания как при вторичной медицинской помощи</p>   |

Мониторинг токсичности и взаимодействия следует учитывать при начале лечения и при длительной терапии. Рассмотрите подавление иммунитета и статус VZV перед началом приема долгосрочных стероидов. Контролируйте интервал QTc при длительном приеме азитромицина или в комбинации с препаратами, которые, как известно, увеличивают интервал QTc.

## 1. Введение

### 1.1. Предыстория

PANS (и аналогично его подмножеству PANDAS) - это новые клинические состояния, поражающие детей. PANDAS - это термин, используемый для описания постстрептококкового нервно-психического расстройства. Диагноз PANS был разработан, чтобы отразить паттерн острого психиатрического проявления, который считается патогномоничным для еще не определенного основного аутоиммунного процесса. Этот термин не следует использовать для описания психиатрических проявлений, когда другие диагнозы (такие как Хорея Сиденхэма или редкие паранеопластические состояния) применяются. Классификация МКБ в этой презентации включает как код психического здоровья для наблюдаемого органически обусловленного синдрома (МКБ11 6E60-69), так и код основного расстройства, которое может быть лучше всего описано с помощью кода МКБ11 8E4A0.

PANS - это клинически гетерогенное расстройство с рядом этиологий и механизмов заболевания, проявляющееся: необычно внезапным началом обсессивно-компульсивного расстройства или серьезными ограничениями в еде, по крайней мере, с двумя сопутствующими когнитивными, поведенческими или неврологическими симптомами. Проявления PANS определяются: острым началом обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и/или симптомами тика, ассоциацией со стрептококковой инфекцией группы А и сопутствующими неврологическими отклонениями. (Определения PPN). (2)

Поскольку эти синдромы демонстрируют очень схожие проявления, в данном руководстве они будут рассматриваться как единое целое.

### 1.2. Цель

Данное руководство предназначено для предоставления первоначального практического клинического руководства по ведению инфекций у PANS и его подмножества PANDAS. Оно призвано внести ясность в отношении раннего выявления и лечения детей с симптомами PANS в свете недавнего набора рекомендаций, подготовленного исследовательским консорциумом PANDAS/PANS (KHP). (3)

### 1.3. Масштаб

Эта процедура предназначена для оказания помощи врачам первичной медицинской помощи в раннем выявлении PANS, для оценки и рассмотрения педиатром и CAMHS в качестве дифференциального диагноза, а также для неврологии и иммунологии; рекомендации для комплексного лечения. Междисциплинарный подход, основанный на нескольких дисциплинах, будет иметь ключевое значение для устранения симптомов, улучшения общего состояния здоровья и преодоления барьеров как в здравоохранении, так и в социальной помощи.

## 2. План действий

**2.1.** Появление симптомов PANS или PANDAS тесно связано с инфекциями. Как первоначальное начало, так и последующие обострения обычно провоцируются различными распознаваемыми инфекциями. Наиболее распространенные очаги инфекции находятся в верхних дыхательных путях. Специфическим микробом, наиболее часто распознаваемым, был GAS. Также были отмечены *Mycoplasma pneumoniae*, а также грипп и другие распространенные вирусы, хотя они описаны не так хорошо. Разнообразие и относительная частота нестрептококковых триггеров начала и обострения убедительно свидетельствуют о том, что механизмы неспецифической иммунной активации также могут вносить важный вклад в развитие симптомов (7).

**2.2.** Диагноз PANS основывается на распознавании крайне необычного паттерна «резкого, драматического» поведенческого или психиатрического проявления. Следует иметь в виду, что психиатрические симптомы могут проявляться внезапно и драматично в результате того, что ребенок переживает острое событие, которое может быть не сразу видно из анамнеза (например, эпизод удушья без присмотра может вызвать отказ от пищи). Атипичные проявления чаще встречаются у детей с уязвимостью, нарушениями или задержками в развитии, а острая стрессовая реакция в необычной форме может быть первым признаком ранее не выявленной патологии развития. Дети с ОКР могут маскировать обсессивно-компульсивные симптомы до тех пор, пока состояние не станет достаточно запущенным, и в этот момент «внезапное проявление» может представлять собой раскрытие симптомов, а не острое начало ОКР.

Диагноз PANS следует ставить только тогда, когда «симптомы не лучше объясняются известным неврологическим или медицинским расстройством», таким как хореза Сиденхэма, аутоиммунный энцефалит, нервно-психическая волчанка, васкулит центральной нервной системы и другие. По определению, PANS - это всегда диагноз исключения. Клиницистам рекомендуется начинать с широкого дифференциального диагноза и сужать его до PANS только после исключения всех других возможностей. (4)

**PANS разделен на три конкретные презентации:**

- новое начало
- рецидивирующий ремиттирующий
- хронический статический и хронический прогрессирующий

**2.3.** Критерии PANS определяют широкий спектр нервно-психических состояний, предполагается, что синдром является результатом различных механизмов заболевания и имеет множественную этиологию, начиная от психологической травмы или лежащих в основе неврологических, эндокринных и метаболических нарушений до постинфекционных аутоиммунных и нейровоспалительных расстройств, таких как детское аутоиммунное нервно-психическое расстройство, связанное со стрептококковыми инфекциями. (PANDAS), церебральный васкулит, нервно-психическая волчанка и другие. В когортах хорошо охарактеризованных пациентов с PANS из специализированных клиник признаки постинфекционного аутоиммунитета и/или нейровоспаления обнаруживаются более чем в 80% случаев. Однако в исследованиях на уровне сообществ имеется недостаточная информация о частоте и течении проявлений типа PANS. Таким образом, лечение PANS

зависит от решения о том, что вмешательство в данном случае будет более полезным, чем невмешательство.

Там, где лечение должно быть продолжено, существуют четыре взаимодополняющих способа вмешательства:

1. Лечение симптомов с помощью поддерживающих вмешательств, психотерапии (особенно когнитивно-поведенческой терапии) и психоактивных препаратов
2. Уменьшение/удаление источника воспаления с помощью противомикробных вмешательств
3. Лечение нарушений иммунной системы с помощью иммуномодулирующей и/или противовоспалительной терапии
4. Поддержка школы и семей - образование и психосоциальная поддержка

## 4. Диагностические критерии

### 4.1. Pans

1. Резкое, драматическое начало обсессивно-компульсивного расстройства или строго ограниченное потребление пищи
2. Одновременное наличие дополнительных психоневрологических симптомов (с аналогичным тяжелым и острым началом), по крайней мере, двух из следующих семи категорий:
  - Тревога
  - Эмоциональная лабильность и/или депрессия
  - Раздражительность, агрессия и/или резко оппозиционное поведение
  - Поведенческая (развивающаяся) регрессия
  - Ухудшение успеваемости в школе (связано с симптомами, подобными синдрому дефицита внимания/гиперактивности [СДВГ], дефицитом памяти, когнитивными изменениями)
  - Сенсорные или моторные нарушения

Соматические признаки и симптомы, включая нарушения сна, энурез или частое мочеиспускание, не лучше объяснить известными неврологическими, психиатрическими или медицинскими расстройствами, такими как Sydenham chorea (SC).

### 4.2. Pандас

1. Наличие ОКР и/или тиков, особенно множественных, сложных или необычных тиков
2. Возрастные требования (симптомы расстройства впервые проявляются в возрасте от 3 лет до половой зрелости)

3. Острое начало и эпизодическое (рецидивирующе-ремиттирующее) течение
4. Связь со стрептококковой (GAS) инфекцией группы А.
5. Связь с неврологическими отклонениями

#### **4.3. Дифференциальная диагностика**

1. Обсессивно-компульсивное расстройство
2. Нервная анорексия
3. Избегающее/ограничивающее потребление пищи расстройство (ARFID)
4. Синдром Туретта
5. Транзиторное тиковое расстройство
6. Биполярное расстройство
7. Сиденхемская хорей
8. Аутоиммунный энцефалит
9. Системное аутоиммунное заболевание
10. Болезнь Вильсона
11. Психоз с ранним началом
12. Аутизм

## **5. Диагностические требования**

Чтобы пациенту был поставлен диагноз PANS, у него должно быть следующее:

1. Внезапное, острое, драматическое начало (в течение 24-48 часов) обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), резко ограниченное потребление пищи или тики /непроизвольные движения.
  - а) ОКР может включать:
    - Заражение навязчивыми идеями и компульсиями
    - Навязчивые идеи, которые причинят вред другим, и/или связанные с ними навязчивые идеи сексуального или религиозного характера
    - Повторяющиеся принуждения
    - Навязчивые идеи симметрии и точности, навязчивые идеи упорядочивания/аранжировки, навязчивые идеи подсчета

- Проверка навязчивых идей или компульсий, чрезмерный поиск уверенности
- Нужно прикоснуться, постучать или потереть
- Навязчивые образы, слова, музыка или бессмысленные звуки, ритуализованное пищевое поведение

б) Строго ограниченное потребление пищи может быть связано со страхами заражения, навязчивыми страхами удушья или другими навязчивыми страхами, включая новую одержимость образом тела или весом

2. Одновременное наличие дополнительных психоневрологических симптомов с аналогичным тяжелым и острым началом по крайней мере из 2 из следующих категорий:

- Тревога (повышенная тревожность, тревога разлуки, иррациональные страхи, приступы паники)
- Эмоциональная лабильность и/или депрессия
- Раздражительность, агрессия и/или сильное оппозиционное поведение
- Поведенческая (развивающаяся) регрессия (учащение вспышек гнева, потеря соответствующей возрасту речи, навязчивое поведение, не связанное с тревогой)
- ПРИМЕЧАНИЕ: Если тревога разлуки является проявлением поведенческой регрессии, ее также не следует относить к категории тревоги
- Внезапное ухудшение успеваемости в школе (из-за трудностей с памятью, концентрацией, гиперактивностью, импульсивностью, новым дефицитом зрительно-пространственных навыков)
- Двигательные или сенсорные нарушения (дисграфия, неуклюжесть, тики, новая сенсорная чувствительность к свету, шуму, запахам, вкусам или текстурам)
- Соматические признаки и симптомы, включая нарушения сна, энурез или частоту мочеиспускания

3. Симптомы не лучше объясняются известным неврологическим или медицинским расстройством (таким как Sydenham chorea, системная красная волчанка, расстройство Туретта или другие)

## 6. Инфекции, не связанные со стрептококком группы А (GAS)

### 6.1. Инфекции верхних дыхательных путей

Начало и обострения PANS очень часто связаны с распространенными инфекциями верхних дыхательных путей, конкретный возбудитель редко идентифицируется. Острый риносинусит, средний отит и острый или хронический синусит часто эпизодически наблюдаются при первоначальном начале или обострениях PANS. Синусит - одна из наиболее распространенных инфекций, провоцирующих сквородки. Следует соблюдать рекомендации по надлежащему ведению острого и хронического риносинусита.

Хотя следует избегать чрезмерной диагностики, рекомендуется уделять пристальное внимание тем, кто соответствует диагностическим критериям острого или хронического синусита. Когда показана антимикробная терапия, амоксициллин-клавуланат обычно предпочтительнее при остром синусите у детей с умеренной или тяжелой формой PANS или PANDAS, а также у тех, кто недавно проходил лечение другими антибиотиками. При часто рецидивирующем или хроническом синусите следует рассмотреть возможность направления к специалисту. По возможности на начальном этапе следует применять методы лечения, позволяющие избежать применения противомикробных препаратов.

### 6.2. Грипп

Грипп часто регистрировался эпизодически как при первоначальном начале, так и при обострениях PANS. Клиническая диагностика и лечение гриппа считаются целесообразными без лабораторного тестирования для любого человека с совместимыми симптомами во время активных эпидемий гриппа в сообществе; следует соблюдать текущие рекомендации по диагностике и лечению. У взрослых противовирусное лечение либо пероральным осельтамивиром, либо ингаляционным занамивиром наиболее эффективно в течение первых 48 часов болезни. Однако начало противовирусного лечения не следует откладывать после этого 48-часового периода для детей, которые могут выделять вирус в течение более длительного периода времени, чем взрослые.

### 6.3. *Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae* является предполагаемым, но еще не доказанным возбудителем PANS. Большинство инфекций *Mycoplasma pneumoniae* неотличимы от обычной вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Хотя кашель является распространенным симптомом при острой инфекции, характерный синдром персистирующего кашля, часто проявляющийся последовательно у нескольких членов семьи, встречается реже.

Окончательный диагноз лучше всего поставить, используя комбинацию серологии микоплазмы и ПЦР. Серологию на микоплазму (IgG и IgM) следует проводить остро и в период выздоровления (через 2 недели после острого заболевания). ПЦР-тестирование может быть проведено на выделениях из носоглотки или глотки во время острого заболевания.

Повышение титра IgG, для которого требуются сыворотки для лечения острых и выздоравливающих, также может быть диагностическим. Единичный повышенный титр IgG без ответа IgM или положительной ПЦР не указывает на текущую инфекцию, комбинированная молекулярная диагностика и серологическое тестирование вместе обеспечивают наиболее точный диагноз.

*Mycoplasma pneumoniae*, серологически диагностируемый с повышением антител IgM и серологического титра IgG или полимеразной цепной реакцией, был связан с несколькими неврологическими синдромами, включая энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, поперечный миелит, паралич периферических нервов, болезнь мозжечка и миастению гравис. Среди неврологических синдромов, связанных с ПЦР-документированной инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*, случаи могут быть клинически разделены на активную инфекцию и постинфекционные синдромы. Они произошли, соответственно, в течение 7 дней или 7 дней или дольше после начала продромального респираторного синдрома. Отдельно, обострения синдрома Туретта также были связаны с *Mycoplasma pneumoniae* и антитела к *Mycoplasma pneumoniae* демонстрировались гораздо чаще у пациентов с синдромом Туретта, чем в контрольной группе. Эти результаты делают вероятным, что микоплазма также может вызывать PANS, хотя хорошо документированные случаи еще предстоит описать. Пневмонию *Mycoplasma pneumoniae* можно лечить макролидами.

#### **6.4. Боррелиоз Лайма**

ОКР иногда возникает у пациентов с болезнью Лайма. Другие похожие на PANS нервно-психические и когнитивные симптомы синдрома после болезни Лайма включают рассеянность, плохую успеваемость в школе, раздражительность, депрессию, бессонницу и чувствительность к свету и/или звуку. Также сообщается о оппозиционном поведении, тревожных расстройствах и СДВГ. Кроме того, в отчете о клиническом случае описан ребенок с болезнью Лайма, у которого развился синдром Туретта с острым началом, который разрешился с помощью лечения антибиотиками. Диагноз болезни Лайма требует положительного серологического скрининга, который должен быть подтвержден вестерн-блот-тестированием. Для интерпретации серологии Лайма и вестерн-блоттинга требуется мнение эксперта (национальная референс-лаборатория Лайма, Портон-Даун).

#### **6.5. Другие провоцирующие инфекции**

Ряд дополнительных инфекций, включая желудочно-кишечные инфекции, стоматологическую инфекцию, простой герпес, ветряную оспу, вирус Эпштейна-Барра, энтеровирус и другие, включая болезнь Кавасаки, были упомянуты в связи с появлением или обострением симптомов PANS в небольшом числе случаев. Учитывая их количество и разнообразие, представляется вероятным, что многие очевидные инфекционные триггеры могут активировать симптомы посредством неспецифических механизмов активации иммунитета.

Все интеркуррентные инфекции следует рассматривать и лечить на индивидуальной основе в соответствии с существующими руководящими принципами. В некоторых случаях начало и обострения могут происходить при отсутствии какой-либо распознаваемой инфекции, что позволяет предположить, что могут быть задействованы дополнительные механизмы заболевания.

#### **6.6. Лечение GAS у детей с PANS или PANDAS**

При новом диагнозе PANS или PANDAS рекомендуется провести начальный курс антимикробного лечения острой стрептококковой инфекции, независимо от того, выявлен GAS на момент постановки диагноза или нет (аналогично рекомендациям по первоначальному лечению ревматической лихорадки). Хотя данные контролируемых клинических испытаний отсутствуют, агрессивная диагностика и лечение газовой инфекции кажутся разумными как средство снижения риска повреждения нейронов. На практике у

большинства детей с недавно выявленными PANDAS наблюдается уменьшение нервно-психических симптомов в течение нескольких дней или недель после антимикробного лечения, активного против острой GAS инфекции.

### **6.7. Противомикробное лечение нестрептококковых панкреатитов**

Среди пациентов с PANS, у которых нет доказательств начала газообразования, мы обычно проводим начальный курс противомикробного лечения, как при острой стрептококковой инфекции, как описано ранее, даже если GAS не выявлен на момент постановки диагноза, поскольку отрицательные исследования не полностью исключают скрытый источник инфекции, поскольку описанный ранее. Это аналогично рекомендациям по первоначальному лечению ревматической лихорадки, однако в случаях, не имеющих четкой связи с газовой инфекцией, длительная антимикробная профилактика в настоящее время не рекомендуется. Риск обострения симптомов может не зависеть от газовых инфекций, и антибиотикопрофилактика не обеспечит защиты от будущих рецидивов. Таким пациентам рекомендуется тщательное наблюдение и раннее лечение газовой инфекции у пациента и членов его семьи (таблица 4). GAS культуры следует получать во время вспышек симптомов. С положительными культурами следует обращаться, как описано ранее, в разделе 'Первичное противомикробное лечение стрептококковых инфекций'. Повторные вспышки, вызванные газом, изменят диагноз с нестрептококковой инфекции на PANDAS.

### **6.8. Продолжительность противомикробной профилактики**

Рекомендация относительно продолжительности профилактики будет зависеть от появляющегося опыта поздних рецидивов во время длительного наблюдения за детьми и молодыми взрослыми, больными PANDAS. Отдельные случаи поздних рецидивов свидетельствуют о том, что профилактический режим следует продолжать, по крайней мере, в течение года или двух после ослабления симптомов. Для детей в стадии ремиссии некоторые врачи по желанию приостанавливают антибиотикопрофилактику в летние месяцы, когда ожидается, что воздействие газов будет менее частым. Профилактика возобновляется осенью, когда ребенок возвращается в школу. Если в течение учебного года у ребенка не будет симптомов, прием антибиотиков может быть полностью прекращен следующим летом. Продолжение профилактики до 18 лет в наиболее тяжелых случаях представляется разумным, но должно быть индивидуальным, исходя из частоты и тяжести нервно-психических обострений, времени с момента предыдущего обострения и риска воздействия GAS (например, переполненные условия проживания, младшие братья и сестры дома или вспышки отравления газом в школе).

### **6.9. Витамин D**

В настоящее время имеются косвенные доказательства в поддержку оптимизации уровня витамина D у детей с нервно-психическими симптомами, вызванными инфекцией. Оптимальный уровень содержания 25-гидрокси-витамина D в сыворотке крови не установлен. На основании этих ограниченных данных в настоящее время мы лечим пациентов с PANS витамином D<sub>3</sub> по мере необходимости для поддержания уровня 25-гидрокси витамина D в сыворотке крови выше 30 нг/мл (75 нмоль/л). Обычно этого можно достичь с помощью комбинации стандартных детских поливитаминов плюс добавки витамина D<sub>3</sub> в количестве 1000 единиц в день для детей в возрасте 5 лет или младше или 2000 единиц в день для детей в возрасте 6 лет и старше, дозы в пределах рекомендуемой дозы в Британском национальном формуляре. Уровень 25-ОН витамина D в сыворотке крови можно контролировать каждые 3-12 месяцев, в зависимости от адекватности уровней.

Примечательно, что зимнее время, избыток жира в организме и черная или азиатская раса являются значительными факторами риска недостаточности витамина D. Омега-3, рыбий жир и рыбий жир из печени трески могут содержать значительное количество витамина D, но их употребление может привести к гипervитаминозу.

## 7. Лечение специфических симптомов PANS/ PANDAS

### Психиатрические и поведенческие вмешательства

По мере того, как им объясняют диагноз, детям и семьям, пострадавшим от PANS/ PANDAS, потребуется четкое представление о необходимости как физического, так и психологического лечения. Например, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) регулярно используется многими пациентами с PANS/ PANDAS. Это важная часть набора инструментов для лечения пациентов со многими заболеваниями, и ее следует предлагать пациентам там, где это уместно.

Детям, семьям и учителям очень полезно иметь письменную информацию в соответствующем возрасте формате, чтобы помочь им понять нервно-психические истоки психологических трудностей и психических расстройств у детей младшего возраста. Решения о лечении должны приниматься в контексте полной оценки, которая будет включать рассмотрение поддержки, которая может потребоваться ребенку дома и в классе. Междисциплинарный подход, основанный на целостной оценке и общем понимании последствий диагноза, снизит риск недопонимания, поскольку ребенок с симптомами, которые меняются в зависимости от иммунных стимулов, может быть особенно сложным для систем. Образовательная реабилитация и другие поддерживающие вмешательства (например, для устранения проблем с вниманием, зрительно-пространственными и сенсомоторными нарушениями) могут снизить уровень стресса и уменьшить потребность в более специфических методах лечения.

Хотя симптомы могут улучшиться в результате медицинских вмешательств, влияющих на аутоиммунный процесс основного заболевания, установленные терапевтические подходы основных служб охраны психического здоровья детей и подростков (SAMHS) могут внести важный вклад в PANS. Психологические и психиатрические вмешательства лучше всего проводить в условиях, обеспечивающих хорошую коммуникацию между всеми врачами, участвующими в лечении PANS. Развитие специализированных служб нейропсихиатрии и связи с SAMHS может способствовать надлежащему оказанию медицинской помощи.

Тьенеманн и коллеги (JCAP 2017) представляют краткое изложение психиатрических и поведенческих вмешательств с доказательной базой эффективности психиатрических симптомов, наблюдаемых в презентациях PANS и PANDAS.

### 7.1. Симптомы ОКР

Неоднократно было показано, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) (в частности, профилактика воздействия/реагирования [ERP]) и сведение к минимуму адаптации семьи к ОКР-поведению являются одними из наиболее эффективных вмешательств при ОКР у детей (Barton & Neuman 2016, OCD 2004, Lebowitz et al. 2011). Хотя крупномасштабные исследования этих вмешательств у PANS/PANDAS не проводились, пилотные исследования показывают, что

поведенческая терапия по-прежнему очень эффективна при лечении симптомов ОКР у детей с PANS /PANDAS (Storch et al., 2006)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются предпочтительным лекарством для лечения ОКР у детей, основанным на многочисленных плацебо-контролируемых клинических испытаниях (Геллер 2003; Градос и Риддл 2001; Исследовательская группа по лечению ОКР у детей 2004, 2011) (Габбей и Коффи 2003; Коффи и Виланд 2007). Флуоксетин, сертралин, флувоксамин и кломипрамин одобрены для лечения ОКР у детей и имеют наибольшее количество доказательств в поддержку их применения (там же). Клинический опыт свидетельствует как о том, что СИОЗС могут быть полезны, так и о том, что использование низкой дозы и медленного титрования сводит к минимуму риск побочных эффектов. Повышение титрования следует корректировать не быстрее, чем с интервалом в 2 недели.

## **7.2. Ограничение потребления пищи или жидкости**

Внезапное начало снижения и ограничения потребления пищи соответствует первому критерию для PANS, даже при отсутствии более типичных симптомов ОКР (Swedo et al. 2012; Toufexis et al. 2015). Педиатрическое руководство должно помнить о высоком уровне тревожности, который может быть связан с ограниченным потреблением пищи/ жидкости в детском возрасте. Следует провести медицинское обследование, чтобы исключить другие медицинские расстройства (например, эозинофильный эзофагит, структурные или неврологические причины дисфагии и тошноты) и оценить медицинскую нестабильность, связанную с ограниченным приемом пищи и/или жидкости. Для тех, у кого строго ограничено пероральное потребление, оценка должна включать проверку ортостатических показателей жизнедеятельности, ЭКГ и электролитов, включая фосфат и магний, а также мониторинг синдрома повторного кормления. Госпитализация может потребоваться детям, которые с медицинской точки зрения нестабильны из-за ограниченного потребления пищи и/или жидкостей (Chang et al. 2015; Golden et al. 2015).

Для пациентов с высокой тревожностью и компульсивным поведением может оказаться полезным подход к профилактике воздействия и реагирования. Это предполагает постепенное знакомство с продуктами или ситуациями, вызывающими беспокойство или страх, в рамках системы поддержки, которая поощряет постепенный прогресс в расширении рациона и увеличении потребления. Мероприятия трудотерапии, которые включают в себя ориентацию на позу, дыхание и расслабление, могут быть полезными дополнениями, особенно для пациентов, которые боятся удушья или рвоты. Когда проблемы с приемом пищи связаны с навязчивыми идеями или компульсиями, может помочь психофармакологический подход, аналогичный тому, который используется при ОКР.

Многие пациенты с PANS постоянно испытывают нарушения в питании и нуждаются в вмешательствах, используемых при других методах лечения расстройств пищевого поведения, чтобы напрямую воздействовать на другие факторы, способствующие ограничениям в еде (Lock 2015). Доказательная база определяет семейное лечение (FBT) как лечение подростковой нервной анорексии (AN) и КПТ как лечение нервной булимии (BN). Эти процедуры могут быть полезны в презентациях PANS, которые похожи на те или иные. Психофармакологическая доказательная база для AN и BN должна учитываться в случаях, когда немедикаментозных методов недостаточно для содействия выздоровлению.

### 7.3. Тики

Основываясь на предварительных исследованиях, до 70% пациентов с PANS/PANDAS либо имеют тики, либо развивают их (Murphy et al. 2015; Swedo et al. 2015). Сообщалось, что пациенты с тиками PANS более серьезно страдают дома и в школе, у них хуже успеваемость в школе, почерк, зрительно-пространственная память и самооценка (Murphy et al., 2015).

У некоторых пациентов с PANS/PANDAS тики сначала проявляются сложными моторными и вокальными тиками, а не прогрессируют от простых тиков к сложным моторным и звуковым тикам, что типично для синдрома Туретта (Tucker et al. 1996).

В большинстве случаев достаточным вмешательством будет психообразование для пациента, а также для окружающих его детей и взрослых, страдающих тиками. Семьям следует рекомендовать использовать соответствующую информацию, доступную онлайн для пациентов с синдромом Туретта. Например: [https://www.tourettes-action.org.uk/storage/downloads/1374586646\\_Tic-tips](https://www.tourettes-action.org.uk/storage/downloads/1374586646_Tic-tips)

Тики не считаются объектом лечения, если только они не вызывают боли, значительного нарушения функций или не создают неразрешимого смущения или раздражения. Комплексное поведенческое вмешательство при тиках (СВИТ), тренинг по изменению привычек (HRT) и осторожная контролируемая фармакотерапия являются методами выбора (Piacentini et al. 2010; Murphy et al. 2013).

Во время ЗГТ дети учатся осознавать свои тики и предшествующее им предчувствие. Они помогают выработать 'конкурирующую реакцию', которая представляет собой двигательное поведение, делающее выполнение тика невозможным. Когда дети практикуют это, сопротивляясь или подавляя тик, как при профилактике реакции при ОКР, они перестают усиливать побуждение, и частота побуждений уменьшается. Примеры конкурирующих реакций включают пристальный взгляд или поднятие глаз, чтобы погасить мигающий тик, и медленное, ритмичное диафрагмальное дыхание при голосовых тиках. Обучение релаксации, анализ и устранение ситуаций, которые усугубляют тики, и семейное подкрепление применения стратегий ЗГТ составляют другие элементы СВИТ. Воздействие с предупреждением реакции также может быть эффективным вмешательством при тяжелых тиках (Wile and Pringsheim 2013). Многие клиницисты считают агонисты альфа-2 адренорецепторов клонидин и гуанфацин фармакологическим вмешательством первой линии при тиках. Однако недавний метаанализ показал, что альфа-2-агонисты могут иметь минимальную пользу у пациентов с тиком без СДВГ (Weisman et al., 2013). Нейролептики могут быть показаны при тяжелых тиках, хотя их применение следует ограничить на столь короткий срок, насколько это необходимо. Увеличение веса является распространенным осложнением антипсихотического лечения тиков, и этот риск следует рассматривать в контексте других симптомов. Арипипразол и рисперидон являются нейролептиками, которые обычно и успешно используются для лечения синдрома Туретта (Budman 2014; Weisman et al. 2013). ЭКГ следует делать до и во время лечения антипсихотическими препаратами, чтобы исключить увеличение QTc.

### 7.4. Раздражительность

Раздражительность, агрессия и неспровоцированное насильственное поведение являются одними из наиболее тревожных симптомов PANS. Родители часто сообщают о лабильности настроения и импульсивной агрессии у детей с PANDAS. Сенсорная чувствительность, раздражительность, усталость, беспокойство и когнитивные изменения могут привести к

тому, что ребенок плохо адаптируется к изменениям окружающей среды, что делает его уязвимым для агрессивного поведения.

Экологические вмешательства могут снизить частоту агрессивного поведения. Модулирование стимуляции, минимизация потребностей и содействие адекватному питанию и сну - все это может помочь. В данный момент отвлечение внимания может быть одним из наиболее эффективных инструментов, например, использование любимых игрушек (которые вряд ли будут использоваться в качестве оружия), пение, танцы, телевизор, еда, плач и глупое поведение могут повторно задействовать 'кору головного мозга' ребенка и сократить эпизод. Важно разработать домашний план для того, чтобы позвать на помощь и не прибегать к наказаниям по отношению к ребенку.

Как правило, медикаментозное лечение раздражительного поведения следует рассматривать только после оценки воздействия окружающей среды и психотерапевтических вариантов. При раздражительности, связанной с тревогой, седативные антигистаминные препараты или бензодиазепины в настоящее время являются наиболее часто используемыми лекарствами, помогающими снизить остроту ситуаций, но лечение основной тревоги должно быть приоритетом. Антипсихотические препараты или стабилизаторы настроения могут снизить частоту и интенсивность агрессивного поведения. После тщательной оценки баланса рисков и преимуществ детям, чье агрессивное поведение может нанести вред им самим или другим, может быть показано краткосрочное лечение нейролептиками. (Коррелл и Блейдер, 2015)

### **7.5. Тревога/Тревога разлуки**

Тревога разлуки часто мешает комфорту детей PANS и семейным функциям, ограничивая активность как ребенка, так и родителей. К счастью, при лечении первопричин PANS страдания и бремя могут быть недолгими. Если симптомы проходят, то преодоление тревоги на короткое время может быть терпимым. Как можно скорее ребенок должен вернуться в свою спальню и класс. Когда тревога разлуки сохраняется, родитель может истощиться и потребовать передышки, поэтому следует приложить усилия для интеграции других фигур привязанности в уход.

Родители также могут извлечь выгоду из поведенческих вмешательств для лиц, осуществляющих уход, если семейное приспособление к тревоге является частью клинической картины (Jones et al., 2015; Norman et al., 2015).

КПТ полезна как при генерализованной тревоге, так и при тревоге разлуки и может включать когнитивные навыки переоценки и решения проблем. Дети учатся оценивать вероятность и вероятную серьезность событий, вызывающих опасения, и составлять резервные планы на случай возникновения проблемы. Например, ребенок может проанализировать вероятность того, что никто не заберет его из школы, сформулировать реалистичные последствия того, что его оставят в школе, и перечислить возможные действия, которые ребенок может предпринять, если его оставят. Ребенок может разыграть эти действия вместе с родителями и разработать план постепенного воздействия с вознаграждением за выполнение. Уведомление школы о проблеме и выявление 'безопасных' лиц и способов доступа к ним может помочь в этом начинании.

В случае необходимости фармакотерапии можно использовать СИОЗС, такие как сертралин (в соответствии с рекомендациями NICE).

## 7.6. СДВГ

Некоторые из симптомов СДВГ, впервые выявленных при постановке диагноза PANS/PANDAS, возможно, существовали ранее и независимо соответствовали критериям для постановки диагноза СДВГ. Гиперактивность у PANS/PANDAS может отражать тревогу, сложные последовательности тиков, тревогу, усугубляемую когнитивной и физической усталостью, сенсорной перегрузкой, болью или позывами к мочеиспусканию, или возбужденную кататонию (Elia et al, 2005). Невнимательность может отражать недостаток сна, лабильность настроения, навязчивые мысли об ОКР или когнитивный "туман", который описывают некоторые пациенты PANS/PANDAS. Академические разочарования могут способствовать импульсивности и деструктивному поведению.

Если терапевтическая группа считает, что симптомы соответствуют СДВГ, лечение симптомов СДВГ в контексте PANS/PANDAS основано на нашем понимании лечения СДВГ в целом. Типичное размещение в классе, возможно, с помощью фармакотерапии, может помочь ребенку перенести занятия в классе и помочь классу перевести ребенка. Полезные изменения включали преимущественное размещение (спереди и сбоку), разрешение делать перерывы без прерывания занятий, увеличение времени на тесты и ресурсную помощь по математике, а также поддержку исполнительных функций и обучение.

Стимуляторы (соединения метилфенидата и амфетамина), препараты первой линии для лечения идиопатического СДВГ, могут быть переносимыми и полезными. Метилфенидат может быть предпочтительнее амфетаминовых препаратов, поскольку они могут иметь меньший риск обострения тиков или компульсивного поведения у детей с СДВГ, не связанных с PANS/PANDAS (Borcharding 1990; Castellanos 1997; Pringsheim 2011). Атомoksetин, средство второй линии для лечения симптомов СДВГ, по-видимому, обладает противовоспалительными свойствами, модулируя передачу сигналов норадреналина и, таким образом, уменьшая экспрессию провоспалительных цитокинов, подавляет молекулы клеточной адгезии, важные для инфильтрации лейкоцитов, и укрепляет гематоэнцефалический барьер (O'Sullivan et al, 2010). Альфа-2-адренергические агонисты, гуанфацин и клонидин, иногда могут быть менее полезны только при симптомах СДВГ, но могут быть "методом выбора" при гиперактивности и импульсивности PANS/PANDAS, поскольку они также могут вызывать улучшение при тиках, тревоге и нарушениях сна.

## 7.7. Депрессия

Дисфория и депрессивные симптомы часто встречаются у PANDAS, особенно на поздних стадиях заболевания (Франкович и др., 2015; Мерфи и др., 2015; Сведо и др., 2015). При легких симптомах настроения может быть достаточно поддерживающих вмешательств с ребенком и/или его родителями или с ребенком и семьей вместе. Однако дети с более тяжелой депрессией, суицидальными мыслями или самоповреждающим поведением нуждаются в более интенсивном лечении. Психотерапия или психотерапия в сочетании с СИОЗС является стандартом лечения детей и молодых людей с тяжелыми депрессивными эпизодами (Хопкинс и др., 2015). Основанные на фактических данных психотерапевтические методы лечения депрессии, включая межличностную терапию (IPT) и КПТ, могут быть особенно полезны и для детей с PANS.

В межличностной терапии для подростков терапевт, семья и школа признают, что ребенок 'болен' и неспособен функционировать в обычном режиме (Муфсон и др., 2004). В КПТ при депрессии планирование приятных (а для пациентов с PANS, вероятно, сдержанных) переживаний является частью поведенческого элемента. Когда депрессивные симптомы

сохраняются и / или ухудшаются, клинический опыт показывает, что лечение СИОЗС может быть полезным. Прием лекарств начинается с низкой дозы, и родителям рекомендуется следить за возникающими побочными эффектами, особенно за ухудшением настроения, раздражительностью, возбуждением, гиперактивностью, суицидальными мыслями или бессонницей.

Когда симптомы ребенка соответствуют биполярному аффективному расстройству, вероятно, потребуются лекарства по этому показанию, назначаемые с такой же осторожностью. В семьях с биполярным расстройством в анамнезе антидепрессанты следует применять с особой осторожностью из-за повышенного риска развития мании.

### 7.7. Психоз

По меньшей мере 25% детей с PANS/PANDAS сообщают о слуховых, обонятельных или зрительных галлюцинациях, отличных от навязчивых образов ОКР (Франкович и др., 2015). Информации о характере этих переживаний может быть достаточно для оказания поддержки детям с преходящими симптомами. Если симптомы беспокоят или ухудшают состояние, может быть оправдан прием антипсихотических препаратов, несмотря на связанные с ними побочные эффекты. При выборе лекарства следует учитывать минимизацию побочных эффектов и осведомленность о взаимодействии с другими лекарствами. При хронических психотических симптомах необходимо пересмотреть диагноз и проводимое лечение.

## 8. Общие стратегии ведения детского нервно-психического синдрома с острым началом, основанные на траектории заболевания

Если после оценки, проведенной многопрофильной командой, наряду с психиатрическими вмешательствами, описанными выше, будет принято решение о лечении основной физической причины или иммуномодулирующей терапии у ребенка с подозрением на PANS/PANDAS, будут применяться следующие таблицы.

К рекомендациям следует подходить логически систематически в соответствии с клинической картиной:

Таблица 1

| Симптоматика                           | Рекомендация   |
|--|--|
| <b>Новое начало или острая вспышка</b> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Перенесенные инфекции и другие причины острых нервно-психических расстройств в соответствии с руководящими принципами</li><li>2. Направьте на КПТ / психиатрическую экспертизу и обеспечьте другие поддерживающие методы лечения</li><li>3. Рассмотрите возможность раннего применения кортикостероидов (пероральные инъекции или внутривенные импульсы) для прекращения или сокращения вспышек (таблицы 2 и 3)</li><li>4. Рассмотрите возможность внутривенного введения высоких доз (таблицы 2 и 4)</li></ol> |
| <b>Рецидивирующее начало</b>           | Включите все рекомендации для “впервые возникшей или острой вспышки” плюс:   |

|   |  |
|---|--|
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оцените возможность повторных инфекций /воздействий, вызывающих вспышки</li> <li>2. Если стрептококковая инфекция является частой причиной рецидивов, оцените / пролечите тесные контакты и рассмотрите возможность профилактики в соответствии с рекомендациями</li> <li>3. Имейте в виду, что большинство вспышек являются вирусными триггерами. Смотрите (2) – (4) выше для обработки каждой вспышки</li> <li>4. Оцените работоспособность иммунной системы: проведите обследование на иммунодефицит, если у пациента рецидивирующее легочное заболевание или лихорадка в соответствии с рекомендациями</li> </ol>  |
| <p><b>Хроническое статическое или хроническое прогрессирующее течение</b></p> | <p>Включите все рекомендации для “впервые возникшей или острой вспышки” плюс проводите иммуномодулирующую терапию в соответствии с приведенными ниже категориями симптомов:</p> <p><b>Нейропсихиатрические симптомы легкой и умеренной степени тяжести:</b><br/>НПВП (таблица 3)<br/>Пероральный прием кортикостероидов (таблица 3), чтобы увидеть, улучшается ли исходный уровень. Внимание: применение комбинации НПВП + кортикостероиды может привести к развитию гастрита; но эти препараты можно безопасно применять в сочетании</p> <p><b>Легкие или умеренные психоневрологические симптомы без реакции на НПВП и/или кратковременный прием кортикостероидов:</b><br/>Повторите пероральный прием преднизолон – пролонгированное уменьшение (таблица 3). Импульсные кортикостероиды (пероральный дексаметазон или внутривенный метилпреднизолон) (Таблица 3)</p> <p><b>Нейропсихиатрические симптомы от умеренной до тяжелой степени:</b><br/>Пероральные преднизолон–конусообразные или импульсные кортикостероиды (таблица 3). Внутривенное вливание в высоких дозах или другое индукционное стероидосберегающее средство (таблица 4)</p> <p><b>Нейропсихиатрические симптомы от тяжелых до экстремальных:</b><br/>Обратитесь к узким специалистам для дальнейшей оценки АЕ, NPSLE, васкулита ЦНС и рассмотрения возможности использования установленных (опубликованных и основанных на учреждениях) протоколов лечения. Рассмотрите возможность внутривенного введения высоких доз кортикостероидов и/или другой иммунотерапии (таблицы 3 и 4).</p> |

*\* Если пациент соответствует критериям другого воспалительного заболевания головного мозга, следуйте соответствующим рекомендациям по лечению (если опубликованные рекомендации недоступны, используйте рекомендации, основанные на учреждении). иммунотерапия или другие агрессивные схемы иммуномодуляции должны проводиться врачами, имеющими опыт применения этих методов лечения, либо в качестве основного врача, назначающего лечение, либо в тесной консультации с теми, кто ведет пациента. Нет сообщений о клинических испытаниях и лишь ограниченный клинический опыт в поддержку этих подходов. Это не окончательный алгоритм лечения; скорее, это основа, помогающая в принятии клинических решений. Прежде чем начинать какую-либо терапию, клиницисты должны рассмотреть соотношение риска и пользы для своих отдельных пациентов и предоставить тщательную/информированную консультацию о риске побочных эффектов.*

АЕ – аутоиммунный энцефалит

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

ЦНС – центральная нервная система  
 GAS – стрептококк группы А  
 IV – внутривенно  
 IVIG – внутривенные иммуноглобулины  
 NPSLE – нервно-психическая системная красная волчанка  
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
 PANS – детский нервно-психический синдром с острым началом  
 ПТЕ – терапевтический плазмаферез

## 9. Соображения, прежде чем проводить иммуномодулирующую терапию

Таблица 2

| Дальнейшее лечение   | Обоснования   |
|--|---|
| <p><b>Люмбальная пункция, ЭЭГ, МРТ (если это возможно)</b></p>   | <p>Крайне важно исключить более специфические нарушения перед началом иммуномодулирующей терапии (АЕ, васкулит ЦНС, NPSLE, АЕМ, инфекционный энцефалит и т.д.). (Граус и др., 2016).</p> <p>Кортикостероиды могут маскировать/лечить другое воспалительное заболевание головного мозга и препятствовать точной диагностике другого расстройства.</p> <p>Исключите судорожные расстройства (например, ESES) и метаболические/ генетические нарушения. Следуйте установленным руководящим принципам (институционально обоснованным или опубликованным) для оценки этих других заболеваний головного мозга.</p> <p>Если заболевание легкой или умеренной степени тяжести, нарушения памяти или энцефалопатии отсутствуют, врач может отложить проведение ЛП.</p> |
| <p><b>Провести скрининг на:</b><br/>           (1) Туберкулез: Кожный тест на производное очищенного белка (PPD) или анализ высвобождения гамма-интерферона, такой как квантиферон (R) или Т-точечный анализ (R); см. соответствующие возрасту рекомендации.<br/>           Кортикостероиды могут реактивировать латентную инфекцию.</p> | <p>Рассмотрите другие тропические болезни в соответствии с историей путешествий пациента</p>  |
| <p><b>Серология гепатита В</b></p>   | <p>Если пациенту уже делали внутривенную инъекцию и у него положительный серологический анализ на гепатит В, проверьте ПЦР на гепатит В</p>   |
| <p><b>Убедитесь, что окружение пациента (семья и/или медицинское учреждение)</b></p>   | <p>У многих пациентов наблюдается временное ухудшение психических симптомов после приема</p>  |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>оборудовано и готовы для взаимодействия с обострением психиатрических симптомов</b></p> | <p>кортикостероидов, а иногда и после начала приема других иммуномодуляторов. Если у пациента наблюдается гнев / насилие, угрожающая жизни импульсивность, нестабильность настроения, склонность к самоубийству и т.д., убедитесь, что окружающая среда может поддерживать безопасность в случае обострения поведения пациента.</p> |
|---|---|

ADEM – острый диссеминированный энцефаломиелит

AE – аутоиммунный энцефалит

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

ESES – эпилептический электрический статус во сне

IgA – иммуноглобулин А

IVIg – внутривенные иммуноглобулины

LP – люмбальная пункция

MPT – магнитно-резонансная томография

NPSLE – нервно-психическая системная красная волчанка

ПЦР – полимеразная цепная реакция

PPD – очищенное производное белка.

## 10. Общий подход к применению индукционной терапии кортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами у PANS/PANDAS

Таблица 3

|  | Мягкий   | Умеренный  | Суровый   |
|--|--|--|---|
| <p><b>В начале вспышки или в начале первоначального проявления (&lt;14 дней)</b></p> <p><i>Раннее применение кортикостероидов (как только инфекция исключена) и НПВП может прервать или ограничить продолжительность вспышек заболевания</i></p> | <p>Обратитесь к КПП и поддерживающей терапии</p> <p>или</p> <p>НПВП+(А) (5-дневный курс)</p> <p>или</p> <p><i>если нет улучшения или ухудшения исходного состояния, то (С)</i></p> | <p>А) Обратитесь к КПП и поддерживающей терапии. Преднизолон 1-2 мг/кг/сут 5 дней+(А)</p> <p>или</p> <p>пероральный прием дексаметазона внутрь (20 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 3 дней) +(А)</p> <p>или</p> <p>Внутривенное введение однократно (30 мг/кг/доза) +(А)</p> | <p>Обратитесь к КПП и поддерживающей терапии</p> <p>или</p> <p>пероральный прием дексаметазона внутрь (20 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 3 дней) отдельно или в комбинации с дополнительной терапией (таблица 4) +(А) Внутривенно от одного до трех последовательных ежедневных импульсов (30 мг/кг/доза/день 3 дня) отдельно или в комбинации с дополнительной</p> |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   |   | терапией (таблица 4)<br>+(A)  |
| <p><b>Поздняя вспышка (2-4 недели)</b></p> <p><b>Очень запущенное состояние (&gt;4 недель)</b></p> <p><i>Применение кортикостероидов на поздних стадиях заболевания часто требует более высоких доз и/или более длительных перерывов. За стероидными всплесками могут последовать НПВП, с осторожностью</i></p> | <p>A) Обратиться к КПТ и поддерживающей терапии</p> <p>или</p> <p>НПВП+А (5-дневный курс)</p> <p>или</p> <p>(C) преднизолон 1-2 мг/кг/сут 5 дней+(A). Если ответа нет, повторно оцените наличие основной инфекции в соответствии с рекомендациями. Если инфекции нет и исходное состояние ухудшается, перейдите к следующей колонке</p> | <p>То же, что и выше, за исключением:</p> <p>(Б) рассмотрите возможность добавления 1-месячной дозы преднизолона или пероральной дозы преднизолона. Упомянутые подходы к пульсотерапии не нуждаются в уменьшении</p> <p>или</p> <p>Обратиться к КПТ и поддерживающей терапии или преднизолон 1-2 мг/кг/сут x 5 дней + (A). Рассмотрите возможность добавления 1-2-месячной дозы преднизолона</p> <p>или</p> <p>импульсный прием дексаметазона внутрь (20 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 3 дней)+(A)</p> <p>или</p> <p>Внутривенное введение от одного до трех последовательных ежедневных импульсов (30 мг / кг / доза / день 3 дня) + (A). Пациенту могут потребоваться еженедельные или ежемесячные импульсы для поддержания эффекта. Добавьте стероид-щадящее средство (таблица 4), если пациент реагирует на стероиды, но не удерживает</p> | <p>A) Обратиться к КПТ и поддерживающей Терапии</p> <p>или</p> <p>(B) пероральный импульсный прием дексаметазона (20 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 3 дней) отдельно или в комбинации со стероидосберегающим средством (таблица 4)+(A). При длительном заболевании, вероятно, потребуются более стойкие кортикостероиды</p> <p>(C). Внутривенно от одного до пяти последовательных ежедневных импульсов (30 мг/кг/доза/день в течение 5 дней) отдельно или в комбинации с дополнительной терапией (таблица 4). Рассмотрите возможность еженедельного внутривенного введения на срок до 6 недель (если это допустимо) +(A)</p> |

Оптимальные подходы к дозированию и использованию дополнительной иммуномодуляции для PANS не были определены, но подходы, изложенные в этой таблице, служат отправной точкой для клиницистов и научных работников, которые лечат пациентов с PANS и которые планируют испытания. Важное предупреждение о стероидах: У большинства пациентов наблюдается временное ухудшение психических симптомов во время приема кортикостероидов. Если у пациента есть гнев / насилие, угрожающая жизни импульсивность, нестабильность настроения, суицидальность и т.д. и лица, осуществляющие уход (включая медицинский персонал), не в состоянии справиться с усилением такого поведения, дают кортикостероиды в психиатрическом отделении или медико-психиатрическом отделении или обходят кортикостероиды и сразу переходят на внутривенное введение или другое стероидосберегающее средство (таблица 4). Если нет ответа на начальный выброс кортикостероидов или рецидив после выброса стероидов, рассмотрите возможность повторного обследования на наличие основной инфекции в соответствии с рекомендациями (Chang et al. 2015; Cooperstock et al. 2017) с учетом возможности синусита или тесного контакта с GAS или бессимптомного выделения GAS. Если инфекции нет, повторите инъекции стероидов и/или дайте кортикостероидосберегающее средство (таблица 4).

## 11. Кортикостероидосберегающие средства, которые использовались в PANS/PANDAS

Таблица 4

|  | <b>Внутривенное введение иммуноглобулинов (IVIG)</b>   | <b>Терапевтический плазмаферез (TPE)</b>  |
|--|--|---|
| <b>Новое начало</b>  | От одного до шести месячных курсов жизни при заболевании от умеренной до тяжелой степени или от тяжелой до экстремальной если плазмаферез недоступно   | Используйте в тяжелых случаях, если у пациента есть опасное для жизни заболевание |
| <b>Рецидивирующее состояние</b>  |  | Не показан, если у пациента нет тяжелой вспышки                                   |
| <b>Очень запоздалое лечение, хроническое течение или хроническое прогрессирующее течение</b> | Испытание IVIG. Если пациент реагирует, а затем симптомы возвращаются, пациент считается восприимчивым к иммунотерапии, поэтому рассмотрите возможность направления для принятия решения о поддерживающем иммунном лечении | Реакция на плазмаферез может быть временной                                       |

\* В настоящее время поставки препаратов для внутривенного введения ограничены по всей Великобритании и являются “серым показателем” в соответствии с действующими руководящими принципами NHS. Внутривенное вливание применяется только у меньшинства пациентов, поскольку другие методы лечения обычно успешны. Использование TPE ограничено в Великобритании и рассматривается только при наличии активного воспалительного компонента

## 12. Авторы

Адаптированное руководство сети врачей PANDAS/PANS для детской электронной больницы в Великобритании было отредактировано доктором Тимом Убхи. Оригинальное руководство было разработано британской сетью врачей PANDAS в сотрудничестве с PANS PANDAS UK. Он был разработан с целью оказания поддержки врачам и смежным медицинским работникам в выявлении, диагностике и лечении детей с симптомами PANS или его подтипа PANDAS.

**Dr Andrew Curran**

Consultant Paediatric Neurologist, Alder Hey Children's Hospital

**Professor Rajat Gupta**

Consultant Paediatric Neurologist, Birmingham Children's Hospital

**Dr Amy Herlihy**

General Practitioner, Special Kids Medical Centre, Cork, Ireland

**Dr Marinos Kyriakopoulos**

Consultant Child and Adolescent Psychiatrist, National and Specialist Inpatient Children's Unit (Acorn Lodge), South London and Maudsley NHS Foundation Trust

**Dr Ming Lim**

Reader in Paediatric Neurology | King's College London, Consultant Paediatric Neurologist | Children's Neurosciences Centre, Evelina London Children's Hospital | King's Health Partners Academic Health Science Centre, Kings College, London.

**Dr Goodwin McDonnell**

General Practitioner, Dublin, Ireland

**Dr Sanjay Patel**

Paediatric Infectious Disease & Immunology Consultant University Hospital Southampton NHS Foundation Trust

**Georgia Tuckey**

Parent, PANS PANDAS UK

**Dr Tim Ubhi**

Consultant Paediatrician, Clinical Director of The Children's e-Hospital

1. Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014 Sep 1;26(5):553–61.
2. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS):

recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2015. pp. 3–13.

3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391–404.
4. Cooperstock et al, Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III— Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2017 Sep 1;:cap.2016.0151.
5. Dale RC. Tics and Tourette: a clinical, pathophysiological and etiological review. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017 Dec 1;29(6):665–73.
6. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kappahn C, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I-Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017 Sep;27(7):566–73.
7. Frankovich Jennifer et al., “Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II— Use of Immunomodulatory Therapies,” *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, September 1, 2017, cap.2016.0148, doi:10.1089/cap.2016.0148.1