



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця, Київ

PANDAS — нова форма автоімунного ураження мозку, індукованого стрептококовою інфекцією

Наведено дані щодо патогенезу, епідеміології, клінічної картини, діагностики і лікування нової форми автоімунного ураження мозку, індукованого стрептококовою інфекцією ротоглотки, яке позначається акронімом PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педіатричні нейropsихічні розлади, асоційовані зі стрептококовими інфекціями). Стаття буде корисною неврологам, психіатрам, отоларингологам, інфекціоністам, клінічним імунологам.

Ключові слова: стрептокок, автоімунітет, гіперкінези, obsесивно-компульсивний синдром.

Як відомо, β -гемолітичні стрептококи групи А асоційовані з гострою ревматичною лихоманкою і хронічним ревмокардитом у людей. Малу хорею, зумовлену продукцією стимульованих антитіл до антигенів нейронів субкортикальних ядер, донедавна розглядали в англійській науковій літературі як єдине неврологічне ускладнення ревматизму. Однак протягом останніх десятиліть було накопичено докази існування додаткового спектра нейropsихічних і екстрапірамідних розладів, асоційованих зі стрептококовою інфекцією ротоглотки, які отримали назву PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педіатричні нейropsихічні розлади, асоційовані зі стрептококовими інфекціями) [30]. Вперше про такі порушення повідомили S. E. Swedo та співавтори у 1989 р., виявивши в порівняльному дослідженні аномально високу частоту obsесивно-компульсивного синдрому в пацієнтів з малою хореєю [110]. Однак загальне визнання світової медичної спільноти концепція PANDAS отримала лише в 1998 р., коли було накопичено достатньо клінічних повідомлень

про ці неврологічні ускладнення і запропоновано робочі критерії діагностики [40].

Розробку нових акронімів для позначення подібних розладів зумовили такі факти. По-перше, аналогічні симптоми іноді розвиваються у дорослих, про це свідчать непоодинокі клінічні повідомлення [13, 16]. По-друге, такі розлади виникають в асоціації не лише зі стрептококом, а й з іншими мікроорганізмами, зокрема мікоплазмами [34, 74], бореліями [91] і вірусом простого герпесу 1 типу [50], хоча це трапляється набагато рідше. По-третє, у деяких пацієнтів відповідні нейropsихічні та екстрапірамідні порушення мають інший, неімунопосередкований патогенез [98]. У зв'язку з цим останнім часом запропоновано ширші терміни, зокрема PITANDS (pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder; педіатричний інфекційно-індукований автоімунний нейropsихічний розлад), PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; педіатричний гострий нейropsихічний синдром) та CANS (childhood acute neuropsychiatric syndromes; гострі нейropsихічні синдроми дитинства) [76, 79]. Однак акронім PANDAS нині є найусталенішим та найуживанішим, тому саме його використано в огляді.

© Д. В. Мальцев, 2015

Патогенез

PANDAS розглядають як постінфекційне імуні-опосередковане порушення, зумовлене продукцією аутоантитіл до антигенів підкіркових гангліїв головного мозку [15, 64], хоча накопичується дедалі більше доказів того, що хронічна стрептококова інфекція стимулює подальше прогресування захворювання. Т.К. Murphy та співавтори у великому лонгітудинальному дослідженні за участю 693 дітей-учнів середніх шкіл виявили тісний зв'язок між тиками, поведінковими розладами, хореїформними гіперкінезами та епізодом стрептококової інфекції ротоглотки, підтверженої мікробіологічним методом, причому рецидивний перебіг інфекційного процесу був асоційований з підвищеним ризиком неврологічних ускладнень [78]. L. K. Mell та співавтори у дослідженні за типом «випадок — контроль» установили асоціацію першого епізоду тиків, обсессивно-компульсивних розладів і синдрому Туретта з перенесеною стрептококовою інфекцією протягом останніх 3 міс (відношення шансів (ВШ) 2,22; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05—4,69). У пацієнтів з частими загостреннями стрептококової інфекції протягом 12 міс відзначено підвищений ризик розвитку неврологічних ускладнень (ВШ 3,10; 95% ДІ 1,77—8,96). Якщо збудником був β -гемолітичний стрептокок групи А, то ризик ураження нервової системи був найвищим (ВШ 13,6; 95% ДІ 1,93— 51,0) [69]. N. Müller та співавтори виявили високі титри антитіл до антигенів M12 і M19 стрептококів у дорослих пацієнтів із синдромом Туретта (n = 25) порівняно зі здоровими добровольцями [73]. L. Giulino та співавтори у спеціально спланованому дослідженні виявили асоціацію дебюту PANDAS з епізодом гострої інфекції верхніх дихальних шляхів різної етіології [44]. Отримані ними дані узгоджуються з повідомленнями про те, що це захворювання може бути пов'язане не лише зі стрептококом, а й з іншими мікроорганізмами.

Прямий зв'язок між активацією інфекційного процесу в ротоглотці та появою симптомів PANDAS спотерігається лише на початку захворювання, зазвичай з 1—3-місячним латентним періодом. Однак тісної асоціації між подальшими загостреннями стрептококової інфекції та екзацербациями неврологічних симптомів не відзначено, як це продемонстрували в лонгітудинальних дослідженнях J. F. Leckman та співавтори (n = 84) [56] і S. E. Cengel-Kültür та співавтори (n = 81) [22]. Згідно з останніми даними, лише у 15—25% випадків подальші загострення неврологічних симптомів безпосередньо пов'язані з активацією стрептокока в ротоглотці [97], однак раніше S. E. Swedo та співавтори зазначили подібну асоціацію принаймні в 42% випадків [107]. Профілактична антибіотикотерапія зменшує частоту і тяжкість екзацербаций PANDAS [100], що свідчить про загальний потенціувальний вплив інфекційного процесу на аутоімунне церебральне ускладнення.

Як відомо, β -гемолітичні стрептококи групи А експресують суперантигени, зокрема протеїн М, що призводить до поліклональної активації лімфоцитів і подальшого синтезу антитіл низької афінності. Це сприяє реалізації механізму молекулярної мімікрії (рис. 1). Вважають, що низькоафінні антитіла, спрямовані проти стрептококів, здатні розпізнавати деякі антигени базальних гангліїв мозку, що спричиняє розвиток неврологічних і нейропсихічних симптомів [66]. Добре вивченою є мала хорея, що має певну схожість з PANDAS. Установлено, що причиною синтезу антинейрональних антитіл у цьому випадку є молекулярна мімікрія міжлізогангліозидом базальних гангліїв і N-ацетилглюкозаміном стрептококів. Ці антитіла активують кальцій-залежну протеїнкіназу II нейронів, асоційовану з кальмодуліном, що призводить до накопичення тирозингідроксилази і подальшого вивільнення дофаміну [51]. На відміну від малої хореї, точний механізм розвитку PANDAS досі не відомий, хоча вважають, що він подібний [55].

Стимулювальні антинейрональні аутоантитіла, спрямовані проти антигенів нервових клітин підкіркових гангліїв, вважають безпосередньою причиною розвитку PANDAS. A. Moret та співавтори виявили аутоантитіла до епітопів клітин базальних гангліїв мозку з молекулярною масою 86 і 55 кДа, які перехресно реагували з антигенами стрептококу, в пацієнтів з обсессивно-компульсивними розладами та екстрапірамідними порушеннями за типом синдрому Туретта (n = 72) у контрольованому дослідженні [70]. R. C. Dale та співавтори виявили антимозкові аутоантитіла в 42% випадків PANDAS, що відповідає рівню ідентифікації аутоантитіл при малій хореї, порівняно з 2 і 10% випадків відповідно у контрольних групах здорових осіб і пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями [28]. H. S. Singer та співавтори у контрольованому випробуванні (n = 30) показали, що у пацієнтів з PANDAS порівняно зі здоровими особами вірогідно частіше виявляють аутоантитіла до нейронів хвостатих ядер (Wilks' lambda = 0,0236, p < 0,0002).

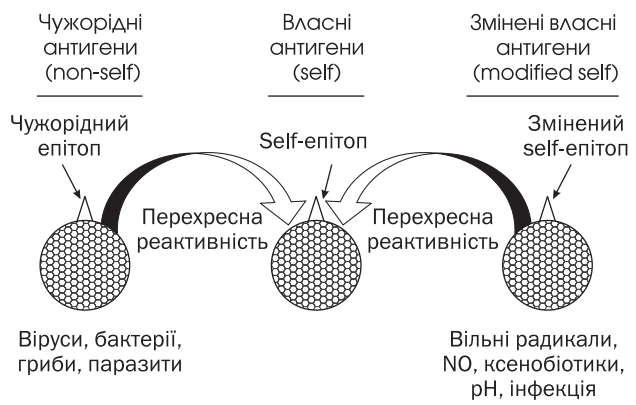


Рис. 1. Механізм молекулярної мімікрії (за Г. М. Дранніком, 1999)

Антигеном — мішенню для стимулювальних антитіл — виявився епітоп з молекулярною масою 183 кДа [99]. С. Gause та співавтори у порівняльному дослідженні показали, що у пацієнтів з PANDAS відзначаються вірогідно вищі титри антитіл до антигенів дорсолатеральної префронтальної кори, хвостатого ядра і поясної звивини, виявлені шляхом імуноблотингу, ніж у пацієнтів з обсесивно-компульсивними розладами і тиками іншого походження [42]. За даними Р. Ravone та співавторів, антитіла до базальних гангліїв виявлено у 14 із 22 пацієнтів з PANDAS і лише у 2 із 22 осіб з неускладненою стрептококовою інфекцією ротоглотки ($p < 0,001$, тест Фішера) [86]. А. J. Church та співавтори у перехресно-секційному дослідженні за участю дітей та дорослих з PANDAS ($n = 190$), який виявлявся у вигляді туреттоподібних симптомів, установили стійку асоціацію зі стрептококовою інфекцією та автоантитілами до антигену базальних гангліїв з молекулярною масою 60 кДа, котрий був подібним до такої при малій хорейі [24]. S. M. Vodner та співавтори виявили автоантитіла до антигенів полосатого тіла та цитоскелета нейронів у дорослого пацієнта з PANDAS [12]. У нещодавно закінченому перехресно-секційному дослідженні Т. R. Nicholson та співавтори виявили антитіла до досліджуваних антигенів базальних гангліїв у 19 (19,8%) із 96 пацієнтів з PANDAS і лише у 2 (4%) із 50 здорових осіб ($p = 0,012$, тест Фішера); 13 із 19 серопозитивних пацієнтів мали автоантитіла до енолази нейронів підкіркових вузлів [81]. Зв'язок із нейротропними автоантитілами продемонстрований у більшості досліджень. С. M. Morris-Berry та співавтори не виявили асоціації PANDAS і синдрому Туретта з антидофаміновими, антитубіліновими і антистрептококовими антитілами [72].

S. Stagi та співавтори у контрольованому дослідженні за участю 77 пацієнтів з клінічними виявами PANDAS і 197 здорових осіб (група контролю) вірогідно частіше виявляли високі титри антистрептолізину O та антиДНКазу В, а також задокументовані епізоди бактеріальних інфекцій ротоглотки у досліджуваній групі порівняно з контрольною ($p < 0,0001$) [104]. Частота виявлення автоантитіл, зокрема імуноглобулінів до тиропероксидази, тироглобуліну, ендомізію, трансглутамінази, ядер, фосфоліпідів, була однакою в обох групах. У пацієнтів з PANDAS, у яких паралельно виявляли автоантитіла до екстрацеребральних антигенів, була вищою напруженість гуморальної імунної відповіді до стрептокока.

Поява антимозкових антитіл при стрептококовій інфекції ротоглотки не може бути пояснена лише наявністю інфекційного агента, як це показали у контрольованому дослідженні ($n = 44$) Р. Ravone та співавтори [85]. Для розвитку захворювання необхідний вплив додаткових чинників. Нині вивчають генетичну схильність до індукції PANDAS у людей. Її існування підтверджується повідомленнями про сімейні випадки захворювання [117].

А. В. Lewin та співавтори описали розвиток PANDAS в ідентичних близнюків [58]. L. Lougee та співавтори виявили підвищену частоту випадків тиків серед найближчих родичів пацієнтів з PANDAS порівняно із загальною популяцією в спеціально спланованому дослідженні ($n = 157$) [60].

Подібна predisпозиція може бути зумовлена або зниженою резистентністю до стрептококів, що спричиняє формування хронічної інфекції ротоглотки в ранньому дитячому віці, або схильністю до індукції автоімунних ускладнень у відповідь на інфекційні тригери. I. Kawikova та співавтори установили тісну асоціацію селективного дефіциту IgA з PANDAS, синдромом Туретта і малою хореею у людей у спеціально спланованому дослідженні ($n = 46$) [48]. Як відомо, зазначене поширене імунодефіцитне захворювання сприяє розвитку хронічної стрептококової інфекції ротоглотки. M. Jenike ідентифікував у пацієнтів з PANDAS дисімуноглобулінемію, яка полягала у дефіциті IgE, IgG2 та IgG4 (неопубліковані дані). Ми повідомили про розвиток PANDAS у пацієнтки з ізольованим дефіцитом природних кілерів. Іншим виявом імунодефіцитного захворювання був хронічний мультифокальний лейкоенцефаліт, спричинений вірусом герпесу 6 типу [1]. H. U. Luleyar та співавтори продемонстрували зв'язок PANDAS з -308 g/a- та -850 c/t-поліморфізмами гена фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Цей ген важливий для регуляції апоптозу лімфоцитів, а мутації у ньому пов'язані з високим ризиком індукції автоімунних ускладнень [61]. Т. К. Murphy та співавтори установили, що в матерів дітей з PANDAS автоімунні захворювання трапляються в 17,8% випадків, що вірогідно частіше, ніж у матерів здорових дітей (близько 5,0%) [80]. У пацієнтів з PANDAS часто виявляють автоантитіла до екстрацеребральних антигенів, зокрема до фосфоліпідів і декарбоксілази глутамінової кислоти [83]. В. F. Roy та співавтори у контрольованому дослідженні виявили аномально підвищений титр автоантитіл до соматостатину і продинорфіну в пацієнтів з PANDAS, що може пояснити деякі ендокринні порушення у таких осіб [93].

Стан мозку також має важливе значення для формування схильності до індукції PANDAS. Як показали G. Zai та співавтори, це асоційовано з трансмісіями в алелі 459-bp гена мієлін-асоційованого олігодендроцитарного глікопротеїну (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), який регулює активацію каскаду комплементу в нервовій системі [120]. Трансмісії C1334T MOG2 і C10991T MOG4 також виявилися пов'язаними з високим ризиком розвитку PANDAS, хоча в китайській популяції асоціації захворювання з поліморфізмами гена MOG не відзначено [47]. S. Aróstegui та співавтори повідомили про дебют PANDAS після нейрохірургічного втручання в обсязі амігдалектомії. Індукцію автоімунного ускладнення пояснили пошкодженнями тканини мозку, що могло спричинити вивільнення

автоантигенів, та післяоперативним підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра [6].

Нині PANDAS розглядають як мультифакторне захворювання, для розвитку якого необхідна комбінація декількох чинників, а саме — стрептококової інфекції, генетично детермінованих порушень імунорезистентності і підвищення схильності до аутоімунних ускладнень, а також певний сприятливий антигенний склад мозку та/або аномальна проникність гематоенцефалічного бар'єра.

Епідеміологія

Поширеність PANDAS точно не встановлена, оскільки його діагностика належним чином не налагоджена у багатьох країнах. Як показали V. Gabbay та співавтори в ретроспективному дослідженні (n = 176), навіть у розвинених країнах належне лікування призначається при PANDAS лише у 63% випадків [39]. Відомо, що хлопчики хворіють набагато частіше, ніж дівчатка. За даними A. Catarina Prior та співавторів, PANDAS зафіксовано у 84,6% хлопчиків із 78 обстежених [20]. Причина гендерної відмінності достеменно не відома, оскільки традиційну концепцію впливу статевих гормонів можна застосувати в дитячій популяції з обмеженнями.

Як показали Y. M. Betancourt та співавтори у спеціально спланованому дослідженні, PANDAS був причиною нейропсихічних та екстрапірамідних розладів у дітей і дорослих у 5,2% випадків [11]. F. Kochman та співавтори установили, що PANDAS зумовлює близько 10% випадків обсессивно-компульсивного синдрому у людей [53].

Клінічні вияви

Початок захворювання зазвичай гострий, драматичний. Перебіг PANDAS — ремісивно-рецидивний з різкими загостреннями і спочатку повними, а потім — частковими ремісіями («пилкоподібний»), хоча описано також атипові хронічні форми з перманентними виявами (рис. 2) [108, 112]. Основу клінічної картини становлять моторні та/або вокальні тики, обсессії і компульсії [117]. Серед інших виявів PANDAS описано міоклонії [32], дистонію [119], періодичну гіперсомнію за типом Kleine — Levin [29], ажитацію [4], генералізовану тривожність [27], заїкання [65], спазматичну дисфонію

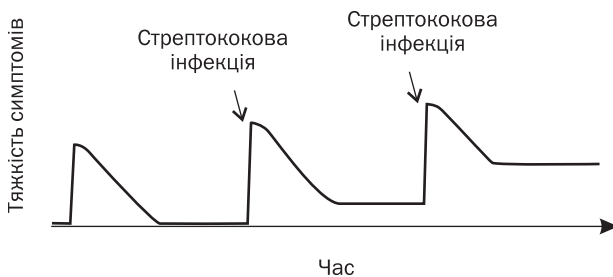


Рис. 2. Схема пилкоподібного клінічного перебігу PANDAS у людей (за S. E. Swedo та співавт.)

[13], хореїформні гіперкінези [84], геміхорею [62], *anorexia nervosa* [88, 116], туреттоподібні розлади [68], синдром дефіциту уваги й гіперактивності [95], шизофреноподібні порушення [21], гіпероралізм [17], кататонію [33], нічний енурез [11]. Тики у таких дітей можуть бути атиповими, зокрема дистонічно-гортанними [117] або абдомінальними [67].

Зазначені симптоми можуть комбінуватися один з одним. Так, J. Kerbeshian та співавтори описали одночасний розвиток туреттизму, синдрому затримки розвитку, тиків, міоклоній і шизофреноподібних розладів у пацієнта з PANDAS [49]. Захворювання має варіабельну клінічну маніфестацію навіть у межах однієї родини. С. Neubi та співавтори повідомили про розвиток обсессивно-компульсивного розладу як вияву PANDAS в одного з братів, тоді як в іншого в клінічній картині відзначалися тики [45]. Серед рухових розладів переважають вияви гіпотонічно-гіперкінетичного синдрому. Існує лише одне повідомлення про розвиток паркінсонізму при PANDAS [9].

A. B. Lewin та співавтори у спеціально спланованому дослідженні виявили у пацієнтів з PANDAS, окрім обсессивно-компульсивних розладів, порушення виконавчих актів, візуально-просторових функцій, швидкості моторних дій. Відзначено кореляцію симптомів із сироватковим рівнем антистрептококових антитіл [59]. M. E. Hirschtritt та співавтори також ідентифікували суттєві когнітивні порушення, насамперед уваги і виконавчих функцій, у пацієнтів з PANDAS у контрольованому випробуванні (n = 165) [46].

S. E. Swedo та співавтори запропонували вважати такі розлади, як сепаративна тривога, емоційна лабільність, нічні жахи, когнітивний дефіцит, опозиційна поведінка і моторна гіперактивність, коморбідною психічною патологією при PANDAS [108], хоча досі не наведено жодних доказових критеріїв розподілу істинних і коморбідних виявів PANDAS.

Діагностика

Для підтвердження діагнозу необхідно виявити інфекцію, спричинену β-гемолітичним стрептококом групи А. Можливе проведення мікробіологічного дослідження мазків, узятих з поверхні піднебінних мигдаликів і задньої стінки глотки [56], однак такий підхід часто дає псевдонегативні результати. За даними S. E. Swedo та співавторів, псевдонегативну ротоглоткову культуру відзначено принаймні в 28% випадків PANDAS (n = 50) [109]. Розроблено методики швидкої ідентифікації антигенів стрептококів у матеріалі із задньої стінки глотки і мигдаликів [75]. Хоча у разі PANDAS стрептококова інфекція зазвичай міститься у ротоглотці, спричиняючи клінічну картину фарингіту або тонзиліту, описано випадки іншої локалізації патогену, зокрема періанальний дерматит [113] або ураження інших ділянок шкіри [19], скарлатина, середній отит і синусит [33].

Виявлення специфічних антистрептококових антитіл у сироватці крові — інформативніший тест, ніж мікробіологічне дослідження, з огляду на нестерильність імунітету до збудника, однак цей метод не позбавлений недоліків. Найчастіше ідентифікують антистрептолізин-О у сироватці крові [23, 38], однак необхідно одночасно досліджувати кілька різновидів антистрептококових IgG, включаючи анти-ДНКазу В [116]. Контрольні серологічні тести виконують лише через 6 міс після початку курсу терапії у зв'язку з інерційністю динаміки їх результатів [37], тому ранній контроль зазвичай проводять лише за клінічними симптомами. Загалом серологічні дослідження менш специфічні, оскільки можливі перехресні реакції, однак чутливіші за мікробіологічну ідентифікацію стрептококів при PANDAS. Слід пам'ятати, що дефіцит специфічних антитіл до стрептококів може зумовити псевдонегативні результати серологічних тестів.

Важливий аспект діагностики — виявлення стиmulювальних антинейрональних антитіл, які опосередковують розвиток гіперкінезів і нейропсихічних симптомів [66]. Найчастіше вимірюють сироваткову концентрацію імуноглобулінів проти антигенів базальних гангліїв та експресію антигену D8/17 В-лімфоцитів [116]. Імуноблотинг інформативніший, ніж метод ELISA, при ідентифікації антинейрональних антитіл у пацієнтів з PANDAS [42]. За даними М. S. Sokol, антиген D8/17 експресується на 28—38 % В-клітин при PANDAS, тоді як у нормі таку молекулу містять не більше ніж 12 % В-лімфоцитів [102]. Цей антиген можна ідентифікувати принаймні у 85 % пацієнтів з PANDAS [109]. Раніше повідомляли про його асоціацію з гострою ревматичною лихоманкою у людей.

У пацієнтів з PANDAS у сироватці крові та лікворі можна виявити деякі гострофазові протеїни, зокрема С-реактивний білок і неоптерин [116], що іноді допомагає у діагностиці. Крім того, реєструють підвищену сироваткову і лікворну концентрацію прозапальних цитокінів ФНП- α , інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6 [66].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку може візуалізувати білатеральний дифузний набряк у ділянці хвостатих ядер [33] або збільшення обсягу підкіркових гангліїв [43], однак у багатьох випадках не демонструє патологічних відхилень. Позитронно-емісійна томографія інформативніша за МРТ і дає змогу виявити ознаки мікрогліального запалення в зоні хвостатих і сочевицеподібних ядер мозку [54]. Як показали Е. С. Citak та співавтори, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з гексаметилпропіленаміном (HMPAO-SPECT) виявляє виражену гіперперфузію в ділянці підкіркових церебральних ядер при PANDAS, а розвиток гіперперфузії може розглядатися як позитивна ознака, яка свідчить про ефективність терапевтичної стратегії [26].

До класичних критеріїв діагностики PANDAS (1998) належать: наявність obsесивно-компуль-

сивного розладу або тиків, епізодичний перебіг з гострими екзацербациями, хореїформні розлади при неврологічному огляді, тимчасовий зв'язок між початком захворювання і стрептококовою інфекцією [37]. Нещодавно S. Esposito та співавтори переглянули усталену концепцію і запропонували 5 робочих діагностичних критеріїв для ідентифікації PANDAS у людей [35]:

1. Наявність obsесивно-компульсивного розладу або тиків.
2. Препубертатний початок (у період від 3 до 11 років).
3. Гострий дебют і рецидивно-ремітивний перебіг у подальшому.
4. Тісна асоціація з інфекцією ротоглотки, спричиненою β -гемолітичним стрептококом групи А.
5. Зв'язок з додатковими моторними виявами при екзацербациях (зокрема з насильницькими рухами і руховою гіперактивністю).

Розрізняють типові та атипів форми PANDAS у людей. Серед типових варіантів виділяють три різновиди: з переважанням тиків, туреттоподібних розладів і obsесивно-компульсивного синдрому. До атипів форм PANDAS належать ураження з дебютом у дорослому віці, дистонічні, міоклонічні й так звані хронічні варіанти [86]. Деякі автори виділяють «м'які» форми PANDAS, складні для клінічної діагностики через стертість симптомів.

Диференційна діагностика

Туреттоподібні вияви PANDAS слід відрізнити від синдрому Туретта іншого походження, так само, як і хореїформні розлади при зазначеному синдромі від малої хореї ревматичної природи [14, 115]. На жаль, методики виявлення антинейрональних антитіл, які застосовують нині, не дають змоги провести коректну диференційну діагностику між PANDAS, синдромом Туретта і малою хореєю [71], тому необхідний комплексний підхід до діагностичного пошуку.

На відміну від малої хореї, при PANDAS зазвичай не уражаються серцеві клапани [96, 101]. Однак результати дослідження за типом «випадок — контроль» (n = 66), проведеного F. Cardona та співавторами, свідчать про наявність мітральної регургітації (54,3 %) , пролапсу (2,0 %) і перекручування стулок (2,0 % випадків) мітрального клапана у дітей з тиками, асоційованими зі стрептококовою інфекцією [18].

Як показали Т. К. Murphy та співавтори у порівняльному дослідженні (n = 109), у пацієнтів з obsесивно-компульсивними розладами, зумовленими PANDAS, гостріший початок симптомів, чіткіші періоди ремісій, ефективним є вплив антибіотикопрофілактики, частіші випадки виконання тонзин- і аденоїдектомії та виразніші вияви незграбності, ніж у дітей з obsесіями і компульсіями, не асоційованими зі стрептококовою інфекцією [75].

А. Kumar та співавтори провели порівняльне контрольоване дослідження результатів позит-

ронно-емісійної томографії мозку з ^{11}C - [R]-PK11195 у пацієнтів з PANDAS, синдромом Туретта та здорових осіб. Виконували динамічні позитронно-емісійні знімки та визначали зв'язані потенціали, засновані на вимірюванні взаємодії ліганда з рецептором TSPO, що експресується на активованій мікроглії. Вивчали зони нейрозапальних змін, індукованих мікрогліальними клітинами. Ознаки запалення були ідентифіковані в зоні хвостатих і сочевицеподібних ядер з обох боків у пацієнтів з PANDAS і лише у хвостатих гангліях при синдромі Туретта. У здорових добровольців патологічних відхилень не виявили [54]. V. Roessner та співавтори за допомогою високоточної структурної МРТ мозку ідентифікували вірогідне збільшення об'єму шкаралупи і 3-го моторного регіону мозолистого тіла у пацієнтів із синдромом Туретта порівняно зі здоровими особами ($n = 91$) [92].

Прогноз

Прогноз сприятливий при «м'яких» формах PANDAS і варіабельний при ураженнях середньої тяжкості. За даними K. G. Walker та співавторів, найгірший прогноз PANDAS відзначено у пацієнтів з комбінованими клінічними виявами, сімейним анамнезом, наявністю поведінкових розладів, що передували PANDAS, неефективністю 10-денної терапії пеніциліном і потребою у госпіталізації у зв'язку з тяжкістю стану [119]. Необхідним є пошук додаткових прогностичних маркерів при PANDAS.

Лікування

Клінічне ведення пацієнтів з PANDAS має проводитися спільно неврологами, психіатрами й оториноларингологами [82]. Лише комплексний підхід дає змогу досягнути успіху в лікуванні цього захворювання.

Як відомо, для вторинної профілактики ревмокардиту застосовують тривалу безперервну терапію пролонгованими бензилпеніцилінами. Теоретично такий підхід може виявитися корисним при PANDAS, з урахуванням подібності механізму розвитку цих захворювань. S. Wejerot та співавтори наполегливо рекомендують призначення тривалої профілактичної антибіотикотерапії при PANDAS, з огляду на сучасні уявлення про патогенез і власний клінічний досвід [8]. Деякі автори вдавалися до епізодичної терапії пеніциліном короткої дії протягом 10 діб при екзацербациях PANDAS [37, 103]. Тривале застосування антибіотиків короткої дії може посилювати obsесивно-компульсивні розлади у пацієнтів з PANDAS у зв'язку з пригніченням коменсальної мікробіоти кишечника, як показав J. C. Rees [90].

Користь від застосування пеніциліну зазначено у деяких повідомленнях про клінічні випадки PANDAS [3, 29, 83, 89]. M. L. Murphy та співавтори провели невелике відкрите трирічне лонгitudинальне дослідження ($n = 12$), в якому вперше показали клінічну ефективність антибіотикопротекти-

ки при PANDAS у дітей. Застосовували пеніцилін та цефалоспорин протягом 10 діб поспіль. Поліпшення відзначено на 5-ту—21-шу добу після початку лікування [75]. M. A. Garvey та співавтори провели пілотне подвійне сліпе плацебо-контрольоване збалансоване перехресне дослідження за участю 37 дітей з PANDAS, в якому продемонстрували лише тенденцію до поліпшення після прийому перорального пеніциліну V у дозі 250 мг двічі на добу [41]. L. A. Snider та співавтори у 2005 р. провели невелике подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване випробування тривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу та азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS. Виявлено зниження частоти загострень стрептококової інфекції на 96% і асоційоване з цим зменшення кількості рецидивів нейропсихічних і екстрапірамідних симптомів на 61% у пацієнтів, які приймали як пеніцилін, так і азитроміцин, порівняно з групою плацебо (рис. 3) [100].

У разі резистентності до бензилпеніциліну та азитроміцину деякі автори рекомендують проводити тонзилектомію для усунення вогнища хронічної стрептококової інфекції. Сприятливий ефект від видалення піднебінних мигдаликів зазначено у кількох повідомленнях про клінічні випадки [4, 7, 38, 62]. Іноді паралельно проводили аденотомію [45]. Однак до такого підходу слід ставитися зважено, оскільки він не завжди ефективний і може призводити до ускладнень у віддалений період. Як показали T. K. Murphy та співавтори у спеціально спланова-

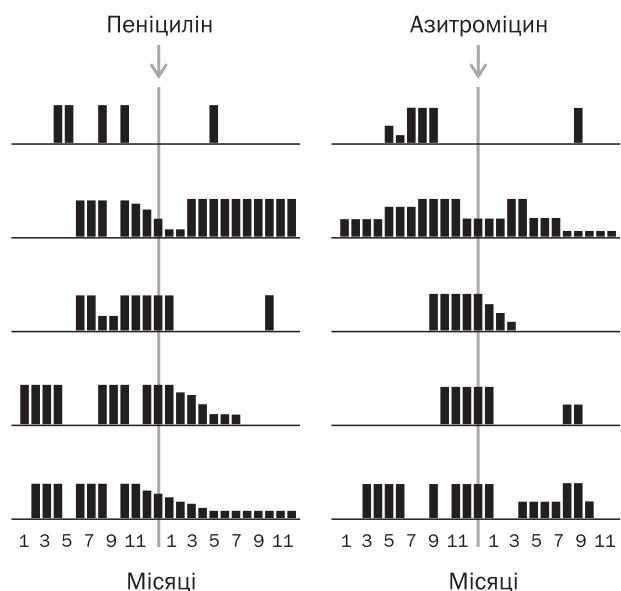


Рис. 3. Зменшення частоти епізодів стрептококової інфекції і загострень PANDAS після призначення профілактичної терапії пеніциліном та азитроміцином. На осі абсцис — період до та після призначення антибіотика, висота стовпчиків — ступінь вияву інфекції (L. A. Snider та співавт. (100))

ному дослідженні (n = 112), тонзил- і аденоїдектомія вірогідно не зменшують ризик розвитку PANDAS у людей, хоча призводять до послаблення резистентності до інфекційних чинників [77].

Як засоби терапії другого ряду застосовують плазмаферез і внутрішньовенний імуноглобулін [11, 63]. До імуномодулювальної терапії слід вдаватися у разі тяжких випадків PANDAS, коли недостатньо ефективною є антибіотикопрофілактика [57]. Користь від проведення плазмаферезу зазначено в кількох повідомленнях про клінічні випадки [5, 33]. L. Beşiroğlu та співавтори доповіли про 4 пацієнтів з тяжкими формами PANDAS, у яких нейрорпсихічні симптоми вдалося повністю усунути за допомогою курсів плазмаферезу [10]. Ефект цього еферентного методу пов'язують з тимчасовим видаленням із системного кровотоку аутоантитіл, що циркулюють, і, можливо, прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогенезі захворювання. Як показали J. N. Giedd та співавтори, застосування плазмаферезу дає змогу досягти зменшення об'єму уражених базальних гангліїв у пацієнтів з PANDAS [43]. Водночас A. J. Allen та співавтори повідомили про успішне використання внутрішньовенного імуноглобуліну при PANDAS [5]. У нас також є позитивний досвід імуноглобулінотерапії при цій патології. Вважають, що сприятливий ефект досягається за рахунок протиінфекційних, антиза-

пальних та імуномодулювальних ефектів імуноглобуліну (рис. 4). До останніх належать блокувальні й нейтралізувальні впливи, а також здатність впливати на Fc-рецептори автореактивних В-лімфоцитів. Існують повідомлення про ефективність імуноглобулінотерапії при інших формах стрептокок-індукованого аутоімунітету — малій хореї [114, 118], хронічному ревмокардиті [31] і гострій ревматичній лихоманці [25].

S. J. Perlmutter та співавтори провели порівняльне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження ефективності плазмаферезу (5 однооб'ємних замін протягом 2 тиж) і внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 1 г/кг маси тіла на добу протягом 2 діб поспіль у пацієнтів з тяжкими формами PANDAS. Показано виражений позитивний клінічний ефект, який полягав у пригніченні обсесивно-компульсивних та екстрапірамідних розладів (рис. 5). При цьому відзначено однакову терапевтичну ефективність обох імуномодулювальних стратегій [87].

Глюкокортикоїди як імуносупресивні агенти також апробували у пацієнтів з PANDAS, однак їх застосування має бути обмеженим у зв'язку з потенціюванням стрептококової інфекції та можливістю індукції тяжких ускладнень, зокрема стероїдного діабету [83].

Як показали E. A. Storch та співавтори у невеликому відкритому дослідженні, для лікування обсесивно-компульсивного синдрому в пацієнтів з PANDAS може бути ефективною когнітивно-поведінкова психотерапія [106]. Існують відповідні повідомлення про клінічні випадки [105]. Є також дані щодо користі від транскраніальної магнітної стимуляції мозку [36].

Як симптоматичні засоби при гіперкінезах застосовують нейролептики і транквілізатори, зокрема рисперидон [20, 52], тетрабеназин [38] і лоразепам [33]. Для пригнічення тиків і компульсій можуть бути призначені препарати вальпроєвої кислоти [37]. M. E. Boseley та співавтори повідомили про успішне застосування ботуліністичного токсину для лікування спазматичної дисфонії у пацієнта з PANDAS [13]. Для усунення обсесивно-компульсивного розладу застосовують антидепресанти із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [36].

PANDAS часто дає рецидиви у періопераційний період, що створює труднощі для анестезіологів і потребує перегляду тактики анестезіологічної підтримки [94]. Електроконвульсивне лікування і нейрохірургічні втручання мають розглядатися як терапія відчаю [36].

Висновки

PANDAS нині розглядають як поширене в популяції мультифакторне захворювання, зумовлене продукцією стимулювальних аутоантитіл до антигенів нейронів базальних гангліїв мозку. Як і го-

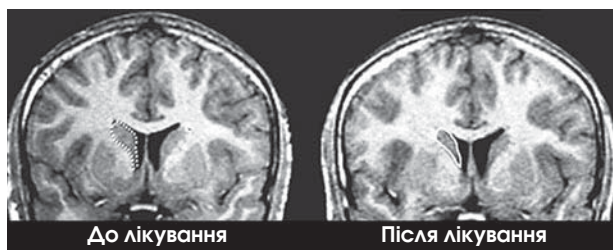


Рис. 4. Зменшення розміру вогнища запалення у хвостатому ядрі головного мозку після курсу внутрішньовенного імуноглобуліну (обведено уражену зону; за даними NIMH)

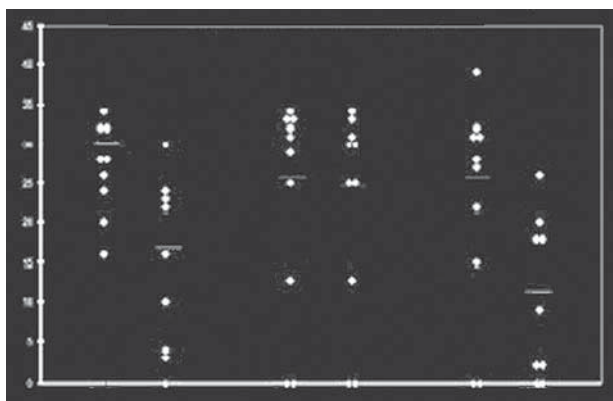


Рис. 5. Зменшення тяжкості клінічних виявів PANDAS після курсу внутрішньовенного імуноглобуліну (зліва) і плазмаферезу (справа) порівняно з плацебо (посередині) (за S. J. Perlmutter та співавт. (87))

стра ревматична лихоманка, ревмокардит і мала хорея, PANDAS є самостійною формою аутоімунного ускладнення, асоційованого з інфекцією, спричиненою β-гемолітичним стрептококом групи А. Концепція церебрального ревмоваскуліту нині не підтримується зарубіжними дослідниками, хоча випадки з таким фенотипом траплялися в нашій клінічній практиці [2]. Механізм молекулярної мімікрії розглядають як найбільш прийнятний для пояснення патогенезу PANDAS. Клінічна картина досить гетерогенна, однак тики та обсесивно-компульсивні розлади — це основний вияв. Слід пам'ятати про атипів форми захворювання, які можуть бути складними для клінічної діагностики. Жодна із лабораторних та інструментальних ознак не є патогномонічною, тому діагноз необхідно встановлювати лише на підставі комплексного аналізу доступних клінічних, анамнестичних, лабораторних і нейровізуалізаційних даних. Пряма або непряма ідентифікація β-гемолітичного стрептоко-

ку групи А — це наріжний камінь діагностики захворювання. Бажано виявляти причинні антинейрональні аутоантитіла, хоча діагностичні критерії не вимагають проведення таких досліджень. Першою лінією лікування визнано антибіотики пеніцилін і азитроміцин у режимі епізодичної або тривалої терапії, однак у разі тяжких форм захворювання слід вдаватися до імуномодулювальної терапії, зокрема до плазмаферезу і внутрішньовенного імуноглобуліну. Глюкокортикостероїди і тонзилектомія мають бути методами резерву, які призначають лише окремим пацієнтам у зв'язку з можливістю індукції тяжких побічних реакцій.

Хоча ще тривають дискусії щодо етіології та патогенезу PANDAS, назріла нагальна необхідність раціональної діагностики цього захворювання в Україні, оскільки у багатьох пацієнтів можна усунути або пом'якшити вияви захворювання, що призводять до інвалідизації, за допомогою доступних терапевтичних втручань.

Література

1. Мальцев Д. В., Недопако Я. Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // Укр. мед. часопис. — 2013. — Т. 2 (94). — С. 129—142.
2. Мальцев Д. В., Шевченко І. І. Клінічний випадок нейроревматизму, що призвів до розвитку рефрактерної епілепсії // Вісн. епілептол. — 2010. — № 2 (33—34). — С. 57—60.
3. Aguilera-Albesa S., Sánchez-Carpintero R., Villoslada-Díaz P. Tic disappearance after penicillin treatment in a patient with PANDAS // Rev. Neurol. — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 221—223.
4. Alexander A. A., Patel N. J., Southammakosane C. A., Mortensen M. M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 75 (6). — P. 872—873.
5. Allen A. J., Leonard H. L., Swedo S. E. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 1995. — Vol. 34 (3). — P. 307—311.
6. Aróstegui S., Agüero J. A., Escar C. PANDAS following amygdalotomy // An. Sist. Sanit. Navar. — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 287—290.
7. Batuecas Caletro A., Sánchez González F., Santa Cruz Ruiz S. et al. PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? // Acta Otorrinolaryngol. Esp. — 2008. — Vol. 59 (7). — P. 362—363.
8. Bejerot S., Bruno K., Gerland G. et al. Suspect PANDAS in children with acute neuropsychiatric symptoms. Infection behind the disease — long-term antibiotic therapy should be considered // Lakartidningen. — 2013. — Vol. 110 (41). — P. 1803—1806.
9. Ben-Pazi H., Livne A., Shapira Y., Dale R. C. Parkinsonian features after streptococcal pharyngitis // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143 (2). — P. 267—269.
10. Beşiroğlu L., Ağargün M. Y., Özbebit O. et al. Therapeutic response to plasmapheresis in four cases with obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections // Turk. Psikiyatri Derg. — 2007. — Vol. 18 (3). — P. 270—276.
11. Betancourt Y. M., Jiménez-León J. C., Jiménez-Betancourt C. S., Castillo V. E. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated to infection by streptococcus in the paediatric age: PANDAS // Rev. Neurol. — 2003. — Vol. 36 (1). — P. S95—107.
12. Bodner S. M., Morshed S. A., Peterson B. S. The question of PANDAS in adults // Biol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 49 (9). — P. 807—810.
13. Boseley M. E., Gherson S., Hartnick C. J. Spasmodic dysphonia in an adolescent patient with an autoimmune neurologic disorder // Am. J. Otolaryngol. — 2007. — Vol. 28 (2). — P. 140—142.
14. Briot F., Merheb V., Ding A. et al. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome // Neurology. — 2011. — Vol. 76 (17). — P. 1508—1513.
15. Bryńska A., Wolańczyk T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). A report of two cases // Psychiatr. Pol. — 2004. — Vol. 38 (1). — P. 105—123.
16. Cabo López I., García Ruiz Espiga P. J., Herranz Bárcenas A., Bustamante de Garnica I. PANDAS: adult variant // Neurologia. — 2010. — Vol. 25 (1). — P. 63—65.
17. Calkin C. V., Carandang C. G. Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: case report // J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2007. — Vol. 16 (3). — P. 132—135.
18. Cardona F., Ventriglia F., Cipolla O. et al. A post-streptococcal pathogenesis in children with tic disorders is suggested by a color Doppler echocardiographic study // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2007. — Vol. 11 (5). — P. 270—276.
19. Carelli R., Pallanti S. Streptococcal infections of skin and PANDAS // Dermatol. Ther. — 2014. — Vol. 27 (1). — P. 28—30.
20. Catarina Prior A., Tavares S., Figueiroa S., Temudo T. Tics in children and adolescents: a retrospective analysis of 78 cases // An. Pediatr. (Barc). — 2007. — Vol. 66 (2). — P. 129—134.
21. Cavanna A. E., Martino D., Orth M. et al. Neuropsychiatric-developmental model for the expression of tics, pervasive developmental disorder, and schizophreniform symptomatology associated with PANDAS // World J. Biol. Psychiatry. — 2009. — Vol. 10 (4Pt3). — P. 1037—1038.
22. Cengel-Kültür S. E., Cöp E., Kara A. et al. The relationship between group A beta hemolytic streptococcal infection and psychiatric symptoms: a pilot study // Turk. J. Pediatr. — 2009. — Vol. 51 (4). — P. 317—324.
23. Church A. J., Dale R. C. Antistreptolysin-O titers: implications for adult PANDAS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159 (2). — P. 320.
24. Church A. J., Dale R. C., Lees A. J. et al. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74 (5). — P. 602—607.

25. Cilliers A., Manyemba J., Adler A. J., Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 6. — CD003176.
26. Citak E. C., Gücüyener K., Karabacak N. I. et al. Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders // *J. Child. Neurol.* — 2004. — Vol. 19 (5). — P. 387—390.
27. Coffey B., Wieland N. Tics, anxiety, and possible PANDAS in an adolescent // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 17 (4). — P. 533—538.
28. Dale R. C., Heyman I., Giovannoni G., Church A. W. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder // *Br. J. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 187. — P. 314—319.
29. Das A., Radhakrishnan A. A case of PANDAS with Kleine-Levin type periodic hypersomnia // *Sleep. Med.* — 2012. — Vol. 13 (3). — P. 319—320.
30. De Oliveira S. K., Pelajo C. F. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 103—109.
31. Diab K. A., Timani M. A., Bitar F. F. Treatment of rheumatic carditis with intravenous gammaglobulin: is there a beneficial effect? // *Cardiol. Young.* — 2001. — Vol. 11 (5). — P. 565—567.
32. DiFazio M. P., Morales J., Davis R. Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: A PANDAS variant // *J. Child. Neurol.* — 1998. — Vol. 13 (10). — P. 516—518.
33. Elia J., Dell M. L., Friedman D. F. et al. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 44 (11). — P. 1145—1150.
34. Ercan T. E., Ercan G., Sevrge B. et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection and obsessive-compulsive disease: a case report // *J. Child. Neurol.* — 2008. — Vol. 23 (3). — P. 338—340.
35. Esposito S., Bianchini S., Baggi E. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2014. [Epub ahead of print].
36. Fallon B. A., Mathew S. J. Biological therapies for obsessive-compulsive disorder // *J. Psychiatr. Pract.* — 2000. — Vol. 6 (3). — P. 113—128.
37. Fernández Ibieta M., Ramos Amador J. T., Auñón Martínc I. et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococci: a case report // *An. Pediatr. (Barc.)* — 2005. — Vol. 62 (5). — P. 475—478.
38. Fusco F. R., Pompa A., Bernardi G. et al. A case of PANDAS treated with tetrabenazine and tonsillectomy // *J. Child. Neurol.* — 2010. — Vol. 25 (5). — P. 614—615.
39. Gabbay V., Coffey B. J., Babb J. S. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122 (2). — P. 273—278.
40. Garvey M. A., Giedd J., Swedo S. E. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever // *J. Child. Neurol.* — 1998. — Vol. 13 (9). — P. 413—423.
41. Garvey M. A., Perlmutter S. J., Allen A. J. et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45 (12). — P. 1564—1571.
42. Gause C., Morris C., Vernekar S. et al. Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS // *J. Neuroimmunol.* — 2009. — Vol. 214 (1—2). — P. 118—124.
43. Giedd J. N., Rapoport J. L., Leonard H. L. et al. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 35 (7). — P. 913—915.
44. Giulino L., Gammon P., Sullivan K. et al. Is parental report of upper respiratory infection at the onset of obsessive-compulsive disorder suggestive of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection? // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 12 (2). — P. 157—164.
45. Heubi C., Shott S. R. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections — an uncommon, but important indication for tonsillectomy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2003. — Vol. 67 (8). — P. 837—840.
46. Hirschtritt M. E., Hammond C. J., Luckenbaugh D. et al. Executive and attention functioning among children in the PANDAS subgroup // *Child. Neuropsychol.* — 2009. — Vol. 15 (2). — P. 179—194.
47. Huang Y., Li T., Wang Y. et al. Linkage disequilibrium analysis of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein in Tourette's syndrome patients from a Chinese sample // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 124B (1). — P. 76—80.
48. Kawikova I., Grady B. P., Tobiasova Z. et al. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 67 (7). — P. 679—683.
49. Kerbeshian J., Burd L., Tait A. Chain reaction or time bomb: a neuropsychiatric-developmental/neurodevelopmental formulation of tourettisms, pervasive developmental disorder, and schizophreniform symptomatology associated with PANDAS // *World. J. Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 201—207.
50. Khanna S., Ravi V., Shenoy P. K. et al. Cerebrospinal fluid viral antibodies in obsessive-compulsive disorder in an Indian population // *Biol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 41 (8). — P. 883—890.
51. Kirvan C. A., Swedo S. E., Kurahara D., Cunningham M. W. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea // *Autoimmunity.* — 2006. — Vol. 39 (1). — P. 21—29.
52. Kleinsasser B. J., Misra L. K., Bhatara V. S., Sanchez J. D. Risperidone in the treatment of choreiform movements and aggressiveness in a child with «PANDAS» // *S. D. J. Med.* — 1999. — Vol. 52 (9). — P. 345—347.
53. Kochman F., Hantouche E. G., Karila L. et al. Obsessive-compulsive disorder in children induced by streptococcal infection // *Presse. Med.* — 2001. — Vol. 30 (35). — P. 1747—1751.
54. Kumar A., Williams M. T., Chugani H. T. Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic (PET) Study Using ¹¹C- [R]-PK11195 // *J. Child. Neurol.* — 2014. — pii: 0883073814543303.
55. Kurlan R., Kaplan E. L. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 113 (4). — P. 883—886.
56. Leckman J. F., King R. A., Gilbert D. L. 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. — Vol. 50 (2). — P. 108—118.
57. Leonard H. L., Swedo S. E. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2001. — Vol. 4 (2). — P. 191—198.
58. Lewin A. B., Storch E. A., Murphy T. K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in identical siblings // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 21 (2). — P. 177—182.
59. Lewin A. B., Storch E. A., Mutch P. J., Murphy T. K. Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 23 (4). — P. 391—398.
60. Lougee L., Perlmutter S. J., Nicolson R. et al. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 39 (9). — P. 1120—1126.
61. Luleyp H. U., Onatoglu D., Yilmaz M. B. et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4—12-year-old children in Adana/Turkey // *Indian. J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 19 (2). — P. 196—201.
62. Lynch N. E., Deiratany S., Webb D. W., McMenamin J. B. PANDAS (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection) // *Ir. Med. J.* — 2006 — Vol. 99 (5). — P. 155.
63. Mabrouk A. A., Eapen V. Challenges in the identification and treatment of PANDAS: a case series // *J. Trop. Pediatr.* — 2009. — Vol. 55 (1). — P. 46—48.
64. Macerollo A., Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept // *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY).* — 2013. — Vol. 3. — pii: tre-03—167—4158—7.
65. Maguire G. A., Viele S. N., Agarwal S. et al. Stuttering onset associated with streptococcal infection: a case suggesting stuttering as PANDAS // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 22 (4). — P. 283—284.
66. Marconi D., Limpido L., Bersani I. et al. PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis // *Riv. Psichiatr.* — 2009. — Vol. 44 (5). — P. 285—298.

67. Martinelli P, Ambrosetto G, Minguzzi E. et al. Late-onset PANDAS syndrome with abdominal muscle involvement // *Eur. Neurol.* — 2002. — Vol. 48 (1). — P. 49—51.
68. Martino D., Defazio G., Giovannoni G. The PANDAS subgroup of tic disorders and childhood-onset obsessive-compulsive disorder // *J. Psychosom. Res.* — 2009. — Vol. 67 (6). — P. 547—557.
69. Mell L. K., Davis R. L., Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116 (1). — P. 56—60.
70. Morer A., Lázaro L., Sabater L. et al. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome // *J. Psychiatr. Res.* — 2008. — Vol. 42 (1). — P. 64—68.
71. Morris C. M., Pardo-Villamizar C., Gause C. D., Singer H. S. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls // *J. Neurol. Sci.* 2009. — Vol. 276 (1—2). — P. 45—48.
72. Morris-Berry C. M., Pollard M., Gao S. et al. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: single-point and longitudinal assessments // *J. Neuroimmunol.* — 2013. — Vol. 264 (1—2). — P. 106—113.
73. Müller N., Kroll B., Schwarz M. J. et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome // *Psychiatry Res.* — 2001. — Vol. 101 (2). — P. 187—193.
74. Müller N., Riedel M., Blendinger C. et al. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome // *Psychiatry Res.* — 2004. — Vol. 129 (2). — P. 119—125.
75. Murphy M. L., Pichichero M. E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS) // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2002. — Vol. 156 (4). — P. 356—361.
76. Murphy T. K., Gerardi D. M., Leckman J. F. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2014. — Vol. 37 (3). — P. 353—374.
77. Murphy T. K., Lewin A. B., Parker-Athill E. C. 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. — Vol. 32 (8). — P. 834—838.
78. Murphy T. K., Snider L. A., Mutch P. J. et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children // *Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 61 (3). — P. 279—284.
79. Murphy T. K., Storch E. A., Lewin A. B. et al. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 160 (2). — P. 314—319.
80. Murphy T. K., Storch E. A., Turner A. et al. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Vol. 229 (1—2). — P. 243—247.
81. Nicholson T. R., Ferdinando S., Krishnaiah R. B. et al. Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study // *Br. J. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 200 (5). — P. 381—386.
82. Orvidas L. J., Slattery M. J. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist // *Laryngoscope.* — 2001. — Vol. 111 (9). — P. 1515—1519.
83. Otero-Cuesta S., Fernández-Torre O., González-Lamuño D. PANDAS with a chorea-like clinical presentation and associated autoimmune pathology: a case report // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 49 (2). — P. 76—78.
84. Pai-Dhungat J. V., Parikh F. Chorea-St. Vitus, Sydenham or pandas? // *J. Assoc. Physicians India.* — 2009. — Vol. 57. — P. 719.
85. Pavone P., Bianchini R., Parano E. et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection // *Pediatr. Neurol.* — 2004. — Vol. 30 (2). — P. 107—110.
86. Pavone P., Parano E., Rizzo R., Trifiletti R. R. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants // *J. Child. Neurol.* — 2006. — Vol. 21 (9). — P. 727—736.
87. Perlmutter S. J., Leitman S. F., Garvey M. A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354 (9185). — P. 1153—1158.
88. Puxley F., Midsund M., Iosif A., Lask B. PANDAS anorexia nervosa — endangered, extinct or nonexistent? // *Int. J. Eat. Disord.* — 2008. — Vol. 41 (1). — P. 15—21.
89. Redondo-Granado M. J., García-Saseta P., Vizcaíno-López I., Palencia-Luaces R. Successful treatment with benzathine penicillin of two patients suspected of suffering from PANDAS // *Rev. Neurol.* — 2012. — Vol. 54 (2). — P. 125—127.
90. Rees J. C. Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation // *Med. Hypotheses.* — 2014. — Vol. 82 (2). — P. 163—166.
91. Rhee H., Cameron D. J. Lyme disease and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an overview // *Int. J. Gen. Med.* — 2012. — Vol. 5. — P. 163—174.
92. Roessner V., Overlack S., Schmidt-Samoa C. et al. Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 52 (3). — P. 306—314.
93. Roy B. F., Benkelfat C., Hill J. L. et al. Serum antibody for somatostatin-14 and prodynorphin 209—240 in patients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and advanced HIV infection // *Biol. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 35 (5) — P. 335—344.
94. Sadhasivam S., Litman R. S. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections — anesthetic implications and literature review // *Paediatr. Anaesth.* — 2006. — Vol. 16 (5). — P. 573—577.
95. Sanchez-Carpintero R., Albesa S. A., Crespo N. et al. A preliminary study of the frequency of anti-basal ganglia antibodies and streptococcal infection in attention deficit/hyperactivity disorder // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256 (7). — P. 1103—1108.
96. Segarra A. R., Murphy T. K. Cardiac involvement in children with PANDAS // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 47 (5). — P. 603—604.
97. Shulman S. T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21 (1). — P. 127—130.
98. Singer H. S., Gilbert D. L., Wolf D. S. et al. Moving from PANDAS to CANS // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 160 (5). — P. 725—731.
99. Singer H. S., Loiselle C. R., Lee O. et al. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19 (4). — P. 406—415.
100. Snider L. A., Lougee L., Slattery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57 (7). — P. 788—792.
101. Snider L. A., Sachdev V., MaCkaronis J. E. et al. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114 (6). — P. e748—751.
102. Sokol M. S. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10 (2). — P. 133—145.
103. Sokol M. S., Gray N. S. Case study: an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 36 (8). — P. 1128—1133.
104. Stagi S., Rigante D., Lepri G. et al. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — S1568—9972 (14)00153-0.
105. Storch E. A., Gerdes A. C., Adkins J. W. et al. Behavioral treatment of a child with PANDAS // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 43 (5). — P. 510—501.
106. Storch E. A., Murphy T. K., Geffken G. R. et al. Cognitive-behavioral therapy for PANDAS-related obsessive-compulsive disorder: findings from a preliminary waitlist controlled open trial // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 45 (10). — P. 1171—1178.
107. Swedo S. E., Garvey M., Snider L. et al. The PANDAS subgroup: recognition and treatment // *CNS Spectr.* — 2001. — Vol. 6 (5). — P. 419—422.
108. Swedo S. E., Leonard H. L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases // *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155 (2). — P. 264—271.
109. Swedo S. E., Leonard H. L., Mittleman B. B. et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever // *Am. J. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 154 (1). — P. 110—112.
110. Swedo S. E., Rapoport J. L., Cheslow D. L. et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea // *Am. J. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 146 (2). — P. 246—249.

111. Tan J., Smith C. H., Goldman R. D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // *Can. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 58 (9). — P. 957—959.
112. Thomsen P. H., Leckman J. Obsessive-compulsive disorders in children. Subtypes of OCD and their relation to infection with group A streptococci // *Ugeskr. Laeger.* — 2002. — Vol. 164 (32). — P. 3763—3767.
113. Toufexis M., Deoleo C., Elia J., Murphy T. K. A link between perianal strep and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2014. — Vol. 26 (2). — P. 164—168.
114. Van Immerzeel T. D., van Gilst R. M., Hartwig N. G. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea // *Eur. J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 169 (9). — P. 1151—1154.
115. Van Toorn R., Weyers H. H., Schoeman J. F. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2004. — Vol. 8 (4). — P. 211—216.
116. Vincenzi B., O'Toole J., Lask B. PANDAS and anorexia nervosa—a spotters' guide: suggestions for medical assessment // *Eur. Eat. Disord. Rev.* — 2010. — Vol. 18 (2). — P. 116—123.
117. Vitaliti G., Trifiletti R. R., Falsaperla R. et al. A new clinical feature associated with familial early-onset of dystonic-guttural tics: An unusual diagnosis of PANDAS // *J. Pediatr. Neurosci.* — 2014. — Vol. 9 (1). — P. 79—81.
118. Walker K., Brink A., Lawrenson J. et al. Treatment of sydenham chorea with intravenous immunoglobulin // *J. Child. Neurol.* — 2012. — Vol. 27 (2). — P. 147—155.
119. Walker K. G., Lawrenson J., Wilmshurst J. M. Neuropsychiatric movement disorders following streptococcal infection // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2005. — Vol. 47 (11). — P. 771—775.
120. Zai G., Bezchlibnyk Y. B., Richter M. A. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 129B (1). — P. 64—68.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, Киев

PANDAS — новая форма аутоиммунного поражения мозга, индуцированного стрептококковой инфекцией

Приведены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечении новой формы аутоиммунного поражения мозга, индуцированного стрептококковой инфекцией ротоглотки, обозначаемой акронимом PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педиатрические нейropsychиатрические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями). Статья будет полезна неврологам, психиатрам, отоларингологам, инфекционистам, клиническим иммунологам.

Ключевые слова: стрептококк, аутоиммунитет, гиперкинезы, обсессивно-компульсивный синдром.

D. V. MALTSEV

Institute of Immunology and Allergology at the O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

PANDAS — a new form of autoimmune brain damage induced by streptococcal infection

The review outlines comprehensive data on the pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of a new form of autoimmune brain damage induced by oropharyngeal streptococcal infection that affects the acronym PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections). The article will be useful to neurologists, psychiatrists, otolaryngologist, infectious disease specialists, clinical immunologists.

Key words: streptococcus, autoimmunity, hyperkinesia, obsessive-compulsive syndrome.