

Безруков Л.О., Богуцька Н.К.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Інфекційна складова нейропсихіатричного синдрому дитячого віку з гострим початком (PANS) із позицій доказової медицини (огляд літератури)

For cite: Aktual'naya Infektologiya. 2017;5:134-9. doi: 10.22141/2312-413x.5.3.2017.109856

Резюме. Перші клінічні випадки обсессивно-компульсивного та/або тикозного розладу в дітей із гострим раптовим початком пов'язували з перенесеними інфекційними захворюваннями, що зумовило назву «автоімунний нейропсихіатричний розлад дитячого віку, спричинений інфекційними факторами» (Pediatric Infection-Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders, PITANDS). Найбільш значущим був взаємозв'язок подібних нейропсихіатричних проявів із перенесеною інфекцією, спричиненою бета-гемолітичним стрептококом групи А, звідси назва «педіатричний автоімунний нейропсихіатричний розлад, асоційований зі стрептококовою інфекцією» (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection, PANDAS). Через низький рівень доказовості досліджень взаємозв'язку інфекційних чинників і неврологічної та поведінкової симптоматики з гострим початком у дітей із 2014 р. діагностують PANS (Pediatric Neuropsychiatric Syndrome with Acute Onset) — нейропсихіатричний педіатричний синдром із гострим початком. На сьогодні дискусійним залишається питання інфекційної етіології та автоімунних механізмів патогенезу описаних синдромів дитячого віку.

Ключові слова: PITANDS; PANDAS; PANS; інфекційні чинники; автоімунний патогенез.

Перше неврологічне ускладнення стрептококової інфекції, відоме як хорея Сіденхама, описане ще в 1894 році Вільямом Ослером [1]. Майже через 100 років, у 1998-му, С.Е. Сведо та співавт. описали 50 клінічних випадків у пацієнтів дитячого віку з раптовим початком обсессивно-компульсивних розладів (ОКР) та/або тикозних розладів після перенесеної інфекції, спричиненої бета-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА) або піогенним стрептококом [2]. Синдром отримав назву «педіатричний автоімунний нейропсихіатричний розлад, асоційований зі стрептококовою інфекцією» (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection, PANDAS).

На сьогодні дискусійним залишається питання етіології, патогенезу описаного синдрому, а також те, чи можна PANDAS вважати єдиним захворюванням [3, 4]. Через існуючі сумніви поряд з акроні-

мом PANDAS із 2014 року зазвичай вживають PANS (Pediatric Neuropsychiatric Syndrome with Acute Onset) — нейропсихіатричний педіатричний синдром із гострим початком [5–7] або CANS (Childhood Acute Neuropsychiatric Symptoms) — гострі нейропсихіатричні симптоми дитячого віку [8]. PANDAS — рідкісне ускладнення, досі дискутується питання про взаємозв'язок цього синдрому із хореєю Сіденхама та гострою ревматичною лихоманкою внаслідок спільних патогенетичних автоімунних механізмів розвитку. Запропоновано доповнити даним розладом класифікацію нейропсихіатричних наслідків стрептококової інфекції [9, 10].

Синдром характеризується гострим початком нейропсихіатричної симптоматики та наступним хвилеподібним перебігом із періодами ремісій та загострень, причому як дебют PANDAS, так і посилення симптомів є наслідками гострої інфекції (або її реактивації),

обумовленої бета-гемолітичним стрептококом групи А (підтвердженням є позитивна баккультура із зіву або підвищення титру антистрептококових антитіл). Діагностика синдрому передбачає тривале спостереження за пацієнтом для підтвердження взаємозв'язку із БГСА [11]. Раптовий початок синдрому характеризується появою нейропсихіатричної симптоматики та розладів поведінки, зокрема емоційної лабільності, тривожності, нічних страхів, гіперактивності, опозиційної поведінки та деякого когнітивного дефіциту з можливими дискінезіями — вокальними або фаціальними тиками. До інших нейропсихіатричних проявів у пацієнтів із PANDAS відносять енурез, імпульсивність, розлади почерку тощо [12], у даний час дискутується внутрішньогрупова неоднорідність синдрому внаслідок значної гетерогенності клінічної симптоматики [13]. Для верифікації PANDAS мають бути наявні всі робочі діагностичні критерії, запропоновані С.Е. Сведо та спів-авт. (1998) [2, 5, 14]:

1. Наявність ОКР і/або тикового розладу.
2. Початок симптоматики до пубертату.
3. Гострий початок та рецидивний, ремітуючий перебіг.
4. Асоціація в часі початку та/або загострення симптомів із бета-гемолітичною стрептококовою інфекцією групи А.
5. За відсутності хорей наявні відхилення при неврологічному обстеженні (хореоподібні рухи, моторна гіперактивність тощо).

Встановлений взаємозв'язок гострого початку PANS із потужним імуностимулюючим впливом унаслідок вірусної або бактеріальної інфекції, це отримало назву PITANDS (Pediatric Infection Triggered Au-

toimmune Neuropsychiatric Disorders) — автоімунний нейропсихіатричний розлад дитячого віку, спричинений інфекційними факторами [3]. Перші випадки PITANDS були пов'язані з перенесеними грипом, вітряною віспою, БГСА-інфекцією (фарингітом та скарлатиною). Пізніше з'явилися описи асоціації початку даних розладів із хворобою Лайма, мікоплазмовою інфекцією. Особливу увагу дослідників привернув можливий взаємозв'язок ОКР і/або тиків із перенесеною стрептоковою інфекцією (підгрупа PANDAS) (рис. 1).

Для верифікації PANDAS необхідним є підтвердження нещодавнього або на даний момент наявного гострого епізоду (або загострення) БГСА-інфекції. Стрептококовий фарингіт підтверджується дослідженням культури мазка з горла або проведенням експрес-тесту на антиген. Швидкі антиген-тести недостатньо чутливі, тому бажано здійснити бактеріологічне дослідження мазка, якщо швидкий тест є негативним [15]. Піогенний стрептокок може бути висіяний із будь-яких інших локусів з ознаками активного запального процесу (носа, шкіри, періанальної або вагінальної ділянок тощо) [16]. Необхідно зібрати анамнез щодо скарлатиноподібної висипки, імпетиго, періанального дерматиту тощо, які, ймовірно, передували появі PANDAS упродовж останніх 6 міс. У випадку спричиненого піогенним стрептококом синуситу корисним є бактеріологічне дослідження назальних виділень [17]. Серологічно підтверджується попередньо перенесена стрептококова інфекція за умови підвищення антистрептолізину-О або анти-ДНКазі В на 58 % у динаміці 4–8 тижнів [18]. Єдиний результат обстеження з високими показниками титру таких антитіл є діагностично малозначущим, але його слід брати до уваги за умови більше ніж подвійного перевищення верхньої межі норми. Безсимптомне інфікування піогенним стрептококом супроводжується зростанням титру антитіл, однак не з'ясовано, чи може в даному випадку інфекційний процес ініціювати початок PANDAS [6]. Діти з PANDAS, члени їх сімей та інші особи з близького оточення повинні підлягати пильному обстеженню для виявлення ймовірного стрептококового тонзиліту та інших інфекційних хвороб БГСА-етіології.

Більшість випадків PANS теж, ймовірно, мають постінфекційне походження, хоча із жодним мікроорганізмом, окрім БГСА, на сьогодні не вдалось вірогідно пов'язати початок захворювання. Тому рекомендується старанне документування всіх фебрильних та афебрильних інфекційних епізодів, можливо, асоційованих із PANS. Найімовірніше, щодо розвитку синдрому матимуть важливе значення мікробіологічні дослідження етіологічного спектра риносинуситів, фарингітів та бронхітів у дітей. Проте досі достеменно не відомо, яка з даних нозологічних форм більш істотно асоційована з маніфестацією PANS.

Відомо, що *M.pneumoniae* пов'язана з низкою постінфекційних неврологічних розладів, у тому числі дуже подібних до PANS [19, 20]. Підозра на вказаний етіологічний чинник має виникати у випадку кашлю трива-

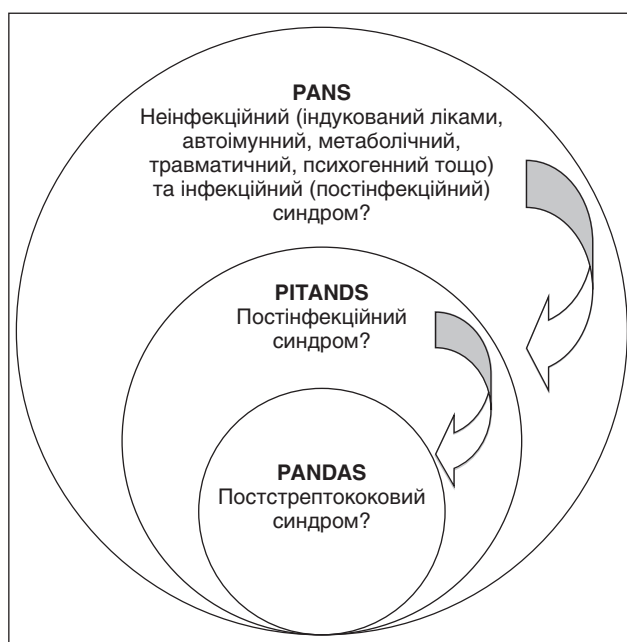


Рисунок 1. Схема автоімунних нейропсихіатричних розладів дитячого віку (PANS), у тому числі постінфекційного генезу (PITANDS), з варіантом, ймовірно, спричиненим БГСА (PANDAS)

лістю 1–4 тижні в анамнезі дитини або члена родини. *M.pneumoniae*, крім того, спричиняє фарингіт, трахеобронхіт, рідше — пневмонію. Верифікація можлива за допомогою серологічних методів і полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Інфікування *M.pneumoniae* підтверджується зростанням титру специфічних антитіл у серійних сироватках, пік якого трапляється на 3–6-му тижнях захворювання. ПЛР — високочутливий метод, особливо впродовж перших трьох тижнів, виконується з мокротинням або мазком із горла, однак позитивний тест може свідчити й про звичайне носійство. Найбільш діагностично значущим є поєднання обох тестів, однак за відсутності клінічних проявів обидва тести можуть бути позитивними, і досі не з'ясовано, наскільки такі випадки є значущими в провокуванні розвитку PANS.

Грип чітко пов'язаний з низкою випадків PANS, у тому числі грип H1N1. Можлива клінічна діагностика грипу за характерними ознаками в період епідемії, чутливість експрес-тестування під час гострої хвороби становить лише 75 %, на той час як тестування ПЛР забезпечує вищу за 90 % чутливість щодо виявлення даного захворювання. Епштейна — Барр вірусна інфекція може передувати різним нейропсихологічним розладам [21], у тому числі PANS із більш атиповими проявами. *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма) є високоймовірним етіологічним чинником PANS, оскільки пов'язана з широким спектром постінфекційних психоневрологічних розладів [22]. Окремі випадки PANS, ймовірно, асоціювалися з вірусом простого герпесу та вітряної віспи [23], однак необхідні подальші дослідження.

Пізніше показано, що симптоми PANS — це широкий спектр клінічних проявів, а загострення захворювання є не стільки наслідком БГСА-інфекції, скільки неспецифічною відповіддю на стресові ситуації. Зокрема, проведено проспективне сліпе дослідження типу «випадок-контроль» із вивчення взаємозв'язків перенесеної БГСА-інфекції із загостренням клінічних симптомів, які відповідають критеріям PANS [24]. Разом обстежено 40 підібраних пар, до першої групи увійшли 40 дітей із синдромом PANS, діагностованим на підставі основних 5 критеріїв, описаних С.Е. Сведо та співавт. (1998). Взаємозв'язок захворювання з БГСА-інфекцією вважали доведеним за наявності ≥ 2 клінічних подій (дебют PANS + 1 або 2 загострення), які збігались в часі з перенесеною БГСА-інфекцією, або ≥ 1 клінічної події + лабораторні дані, що підтверджували перенесену БГСА-інфекцію (позитивна культура із зіву на БГСА та/або підвищені титри АСЛ-О і анти-ДНКазі В). До контрольної групи увійшло також 40 дітей з ОКР і/або хронічними тиками, дебют яких не був пов'язаний у часі з БГСА-інфекцією. За дітьми спостерігали 2 роки, упродовж яких повторно проводили клінічні й лабораторні дослідження. Планово кожні 4 тижні здійснювали забір мазків із зіву на культуру, кожні 12 тижнів — аналіз крові на маркери БГСА-інфекції (титри АСЛ-О і анти-ДНКазі В). Реєстрували усі епізоди БГСА-інфекції та загострення

захворювання. Епізод БГСА-інфекції вважали «вірогідним», «ймовірним» або «можливим» залежно від наявності та поєднання симптомів фарингіту, позитивної культури із зіву та підвищених титрів АСЛ-О і анти-ДНКазі В. Клінічним загостренням вважали погіршення ОКР або тиків, що тривало ≥ 5 днів. Упродовж дослідження діти не вживали антибіотики або імуномодулятори. Взаємозв'язок клінічного загострення й епізоду БГСА-інфекції вважався доведеним, якщо вони збігались в часовому вікні від 0 до 4 тижнів. Група PANS характеризувалася підвищеним ризиком БГСА-інфекції порівняно з контролем, однак статистична відмінність встановлена насамперед для випадків вірогідної + можливої інфекції (відношення ризиків 2,8; 95% довірчий інтервал: 1,4–5,3). Взаємозв'язок у часі клінічних загострень і епізодів БГСА-інфекції в межах 4-тижневого вікна був доведений лише для 5 випадків із 64 загострень; усі вони трапились у дітей групи PANS. Однак ≥ 75 % загострень у групі PANS не мали доведеного взаємозв'язку з БГСА-інфекцією. Отже, БГСА-інфекція не була головною й навіть найбільш частою причиною загострень PANS. Можливо, підвищена чутливість до БГСА у дітей із PANS була генетично обумовленою, що підтверджувалося високою частотою спадкової обтяженості щодо ревматичної лихоманки.

Дж.Ф. Лекман і співавт. (2011) [25] здійснили багаточисельне лонгітудинальне дослідження, у якому порівнювали групи, у які увійшли 31 дитина із PANDAS та 53 пацієнти, які не відповідали критеріям синдрому: в обох групах тяжкість симптомів та частота загострень симптомів тиків та/або ОКР були подібними. Т.К. Мерфі і співавт. (2012) [6] обстежено 109 дітей, у 49 з яких діагностовано PANDAS, однак не виявлено істотних міжгрупових клінічних відмінностей, окрім групоформувальних ознак.

Імунопатогенез постстрептококкових синдромів з ушкодженням центральної нервової системи (ЦНС) вивчений недостатньо. Існує гіпотеза, згідно з якою інфекція, викликана БГСА, у чутливому макроорганізмі з певними факторами схильності обумовлює імунну відповідь із пошкодженням ЦНС і наступною нейрональною дисфункцією, причому медіаторами захворювання переважно вважаються антинейрональні антитіла, уперше виявлені Г. Хасбі [26]. Проведені Г. Хасбі (1976) [27] експерименти показали, що в пацієнтів із ревматичною хореєю антитіла до цитоплазми нейронів субталамусу й хвостатого ядра перехресно реагували з епітопами мембран БГСА, причому поверхню М-протеїну розглядали як головний чинник вірулентності. Результати досліджень свідчили, що аналогічні процеси залучені в патогенез при множинних постстрептококкових синдромах із ушкодженням ЦНС (хорея, тики, дистонії, міоклонус, автоімунні енцефаліти) [26] внаслідок перехресної реакції антитіл між БГСА і мозковими епітопами (молекулярна мімікрія) та інших механізмів регуляції автоантитілогенезу. За наявності PANDAS виявлені антинейрональні антитіла до рецепторів допаміну, лізогангліозидів, тубуліну й активація в нейронах каль-

цій/кальмодулінзалежної протеїнкінази II [28–32]. Крім теорії аутоімунного нейронального ушкодження з перехресною реакцією, існують гіпотези патогенезу постстрептококового ушкодження ЦНС унаслідок опосередкованої Т-клітинної цитотоксичної імунної відповіді та надмірної активації Th17 клітин [33].

Передбачалося, що в основі PANS лежать аутоімунні механізми, пов'язані з продукцією антинейрональних антитіл, однак тривалі пошуки імунологічних маркерів синдрому PANS давали суперечливі результати [25, 34, 35]. Зокрема, Ц.М. Моріс і співавт. (2009) [36] у пацієнтів із PANDAS та в контролі не знайшли відмінностей щодо антинейрональних антитіл (анти-GFAP (гліальні), анти-MAP2 (нейрональні)), антитіл до антигенів шкаралупи та хвостатого ядра (піруваткінази M1 та альдолази C), подібні результати отримали й Х.С. Сінгер та співавт. (2005) [37]. Ц.М. Моріс-Бері та співавт. (2013) [38] не знайшли істотних відмінностей щодо трьох антитіл (до N-ацетил- β -глюкозаміну БГСА, тубуліну та рецептора допаміну 2) у дітей із PANDAS та в контролі.

З метою вивчення взаємозв'язків між імунними факторами та зміною клінічної симптоматики Х.С. Сінгер та співавт. (2008) [39] провели лонгітудинальні дослідження 12 дітей, які страждали від PANS. У 6 дітей клінічні загострення PANS мали взаємозв'язок з БГСА-інфекцією, а в решти така асоціація підтвердження не отримала. У всіх дітей здійснювали послідовний забір зразків крові, у якій досліджували вміст антинейрональних антитіл до хвостатого ядра, шкаралупи та префронтальної кори; антигангліозидний профіль і концентрацію прозапальних цитокинів. У результаті серійного клініко-імунологічного порівняльного дослідження не виявлено жодної кореляції між клінічними загостреннями PANS і аутоімунними маркерами. Причому не відзначено відмінностей між двома групами пацієнтів: у яких PANS мав документований взаємозв'язок із БГСА-інфекцією та в яких не мав його. Не встановлено взаємозв'язку між клінічним погіршенням PANS або БГСА-інфекцією та кількісними змінами аутоантитіл. Серійний аналіз цитокинів також не виявив значущих відмінностей між двома PANS-групами й не підтвердив вираженого збільшення маркерів запалення при загостренні захворювання. Отже, дослідження не підтвердило ролі аутоантитіл та змін цитокинового профілю в реалізації PANS, пов'язаного чи не пов'язаного з БГСА-інфекцією, що ставить під сумнів аутоімунний механізм PANS.

На сьогодні тривале профілактичне використання антибіотиків чи лікування будь-якими протизапальними засобами замість стандартної терапії ОКР і/або тиків (когнітивно-поведінкова терапія, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антагоністи допамінових рецепторів тощо) або паралельно з нею, а також тонзилектомія, аденоїдектомія, імуномодуючі засоби (дожильний імуноглобулін і плазмаферез) не є рекомендованими при синдромі PANDAS із позицій доказової медицини попри поодинокі повідомлення про ефективність таких підходів [34, 40, 41].

Аналіз наукових досліджень із проблематики педіатричного аутоімунного нейропсихіатричного розладу, асоційованого зі стрептококовою інфекцією (PANDAS), свідчить, що їх найбільш уразливими ланками є специфічність БГСА-опосередкованої етіології синдрому, труднощі у встановленні причинно-наслідкового зв'язку між БГСА-інфекцією і початком і/або рецидивом симптомів ушкодження ЦНС, а також відсутність надійних біологічних маркерів захворювання [3, 42, 43]. Отже, питання інфекційної та/або постінфекційної етіології з аутоімунним патогенезом синдромів гострого початку ОКР і/або тикових проявів (PANDAS/PANS) у дитячому віці на сьогодні залишаються доволі контроверсійними [44–46], а отже, і дискусійними та потребують подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Osler W. *On Chorea and Choreiform Affections*. Philadelphia: Blakiston and Son; 1904. 96–112 p.
2. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264–71. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.
3. Macerollo A, Martino D. *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept*. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2013;25(3):1–13. doi: 10.7916/D8ZC81M1.
4. Mal'cev DV. PANDAS – a new form of autoimmune brain injury induced by streptococcal infection. *Ukrain's'kyj nevrologichnyj zhurnal*. 2015;1:5–15. (In Russian).
5. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, et al. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015;25(1):3–13. doi: 10.1089/cap.2014.0084.
6. Murphy TK, Storch EA, Lewin AB, Goodman WK. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Pediatr*. 2012;160(2):314–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.012.
7. Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF. Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(3):353–74. doi: 10.1016/j.psc.2014.06.001.
8. Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(5):725–31. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040.
9. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus. *Pediatrics*. 2008;122(2):273–8. doi: 10.1542/peds.2007-1307.
10. Tihomirova IA, Chutko LS, Kropotov JuD, et al. PANDAS syndrome as one of the types of decompensation of chronic tonsillitis in children. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2005;19(6):40–3. (In Russian).
11. Martino D, Defazio G, Giovannoni G. The PANDAS subgroup of tic disorders and childhood-onset obsessive-compulsive

- disorder. *J Psychosom Res.* 2009;67(6):547-57. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.07.004.
12. Krebs G, Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2015;100(5):495-9. doi: 10.1136/archdischild-2014-306934.
13. Singer HS, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, et al. Neuronal antibody biomarkers for Sydenham's chorea identify a new group of children with chronic recurrent episodic acute exacerbations of tic and obsessive compulsive symptoms following a streptococcal infection. *PLoS One* 2015;10(3):e0120499. doi: 10.1371/journal.pone.0120499.
14. Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(1):26-30. doi: 10.1089/cap.2014.0073.
15. Ebrahimi TF, Noorbakhsh S, Ghavidel DS, Shirazi E, Javadinia S. Group A β -hemolytic Streptococcal Infection in Children and the Resultant Neuro-psychiatric Disorder; a Cross Sectional Study; Tehran, Iran. *Basic Clin Neurosci.* 2015;6(1):38-43. PMID: 27504155. PMCID: PMC4741265.
16. Toufexis M, Deoleo C, Elia J, Murphy TK. A link between perianal strep and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(2):164-8. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12050126.
17. Cherry J, Mundi J, Shapiro N, authors; Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, editors. *Rhinosinusitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2014;193-203.*
18. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: Clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):481-90. doi: 10.1086/650167.
19. Muller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 2004;129(2):119-25. doi: 10.1016/j.psychres.2004.04.009.
20. Walter ND, Grant GB, Bandy U, et al. Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: School-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis.* 2008;198(9):1365-74. doi: 10.1086/59228121.
21. Caruso JM, Tung GA, Gascon GG, et al. Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic Epstein-Barr virus encephalitis. *J Child Neurol.* 2000;15(12):791-6. doi: 10.1177/088307380001501204.
22. Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(3):693-703. PMID: 9774805.
23. Khanna S, Ravi V, Shenoy PK, Chandramuki A, Channabasavanna SM. Cerebrospinal fluid viral antibodies in obsessive-compulsive disorder in an Indian population. *Biol Psychiatry.* 1997;41(8):883-90. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00174-6.
24. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL. Streptococcal Infection and Exacerbations of Childhood Tics and Obsessive-Compulsive Symptoms: A Prospective Blinded Cohort Study. *Pediatrics.* 2008;121(6):1188-97. doi: 10.1542/peds.2007-2657.
25. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(2):108-18. doi: 10.1016/j.jaac.2010.10.011.
26. Dale RC. Autoimmunity and the basal ganglia: new insights into old diseases. *J Med.* 2003;96(3):183-91. PMID: 12615982.
27. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med.* 1976;144(4):1094-110. PMID: 789810. PMCID: PMC2190435.
28. Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, et al. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *The Journal of Immunology.* 2013;191(11):5524-41. doi: 10.4049/jimmunol.1102592.
29. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards E, et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2015;25(1):76-85. doi: 10.1089/cap.2014.0048.
30. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nature Medicine.* 2003;9(7):914-20. doi: 10.1038/nm892.
31. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *Journal of Neuroimmunology.* 2006;179(1-2):173-9. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.017.
32. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *The Journal of Immunology.* 2007;178(11):7412-21. PubMed: 17513792.
33. Cutforth T, DeMille MM, Agalliu I, Agalliu D. CNS autoimmune disease after *Streptococcus pyogenes* infections: animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol.* 2016;11(1):63-76. doi: 10.2217/fnl.16.4.
34. Yevtushenko SK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS syndrome), in children's psychoneurology and cardiorheumatology. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal.* 2006;1(5):15-7. (In Russian).
35. Zykov VP, Shherbina AJu, Novikova EB, Shvabrina TV. Neuroimmune aspects of the pathogenesis of Tourette's syndrome and the experience of using immunoglobulins in children. *Zhurnal Nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;8:10-3. (In Russian).
36. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Journal of the Neurological Sciences.* 2009;276(1-2):45-8. doi: 10.1016/j.jns.2008.08.032.
37. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology.* 2005;65(11):1701-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000183223.69946.f1.
38. Morris-Berry CM, Pollard M, Gao S, Thompson C, Singer HS. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol.* 2013;264(1-2):106-13. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.010.
39. Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P. Serial Immune Markers Do Not Correlate With Clinical Exacerbations in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Pediatrics.* 2008;121(6):1198-205. doi: 10.1542/peds.2007-2658.

40. Tan J, Smith CH, Goldman RD. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Canadian Family Physician*. 2012;58(9):957-9. PMC3440267.
41. Haritonov VY, Vinnik JuM, Seljukov GY. Diagnosis and treatment of PANDAS syndrome. *Neuronews: psychoneurologija y nejropsyhyatryja*. 2014;5(60):30-2. (In Russian).
42. Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, et al. Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2015;25(1):14-25. doi: 10.1089/cap.2014.0062.
43. Valldeoriola F. Movement disorders of autoimmune origin. *J Neurol*. 1999;246(6):423-31. PMID: 10431765.
44. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):578-85. PubMed:15173540.
45. Zaljamova ZA, Bogdanov JeI., Munasipova SJe. Tic hyperkinesia: modern representations. *Nevrologicheskij vestnik*. 2010;42(3):77-84. (In Russian).
46. Orefici G, Cardona F, Cox CJ, et al, authors; Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). In: *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center. 2016. PMID: 26866234.

Отримано 12.07.2017 ■

Безруков Л.А., Богуцкая Н.К.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Инфекционная составляющая нейropsychиатрического синдрома детского возраста с острым началом (PANS) с позиций доказательной медицины (обзор литературы)

Резюме. Первые клинические случаи обсессивно-компульсивного и/или тикозного расстройства у детей с острым внезапным началом связывали с перенесенными инфекционными заболеваниями, что обусловило название «аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство детского возраста, вызванное инфекционными факторами» (Pediatric Infection-Triggered Autoimmune Neuropsychiatric Disorders, PITANDS). Наиболее значимой была взаимосвязь подобных нейropsychиатрических проявлений с перенесенной инфекцией, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, отсюда название «педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептокок-

ковой инфекцией» (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection, PANDAS). Из-за низкого уровня доказательности исследований взаимосвязи инфекционных факторов с неврологической и поведенческой симптоматикой с острым началом у детей с 2014 года диагностируют PANS (Pediatric Neuropsychiatric Syndrome with Acute Onset) — нейropsychиатрический педиатрический синдром с острым началом. Сейчас дискуссионным остается вопрос об инфекционной этиологии и аутоиммунных механизмах патогенеза описанных синдромов детского возраста. **Ключевые слова:** PITANDS; PANDAS; PANS; инфекционные факторы; аутоиммунный патогенез

L.O. Bezrukov, N.K. Bogutska

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Infectious component of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) in terms of evidence-based medicine principles (review of literature)

Abstract. The first clinical cases of obsessive-compulsive disorder and/or tic disorder in children with acute sudden onset associated with infectious diseases have been named pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorders (PITANDS). The relationship of such neuropsychiatric manifestations with preceding infectious diseases caused by group A beta-hemolytic *Streptococcus* was the most important, and it has been called paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS). Due to the low level

of evidence of the research on the relationship of infectious agents with neurological and behavioral symptoms with an acute onset, since 2014 another syndrome is diagnosed in children — pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS). Currently, the question about infectious etiology, pathogenesis and autoimmune mechanisms of these paediatric neuropsychiatric syndromes are still debatable.

Keywords: PITANDS; PANDAS; PANS; infectious agents; autoimmune pathogenesis